

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Asociación de los niveles séricos de IL-6 con el intento de suicidio, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio”

**Tesis que para obtener el Título del
Doctorado en Ciencias Biomédicas**

Presenta:

M. en C. Rosa Giannina Castillo Avila

Directores:

Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate

Dra. Isela Esther Juárez Rojop

Villahermosa, Tabasco.

Mayo, 2023.

OFICIO DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**
"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura
del Área de
Investigación



Villahermosa, Tabasco, 08 de mayo de 2023

Of. No. 0441/DACS/JI

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

C. Rosa Giannina Castillo Ávila
Doctorado en Ciencias Biomédicas
Presente

Comunico a Usted, que autorizo la impresión de la tesis titulada "**Asociación de los niveles séricos de IL-6 con el intento de suicidio, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen IL6R en individuos con intento de morir por suicidio**" con índice de similitud **0%** y registro del proyecto No. **JI-PG-158**; previamente revisada y aprobada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dra. Thelma Beatriz González Castro, Dra. Leova Pacheco Gil, Dra. Viridiana Olvera Hernández, Dr. Jorge Luis Blé Castillo, Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego, Dra. Ángela Ávila Fernández y la Sra. Isela Esther Juárez Rojop. Lo anterior para sustentar su trabajo recepcional del **Doctorado en Ciencias Biomédicas**, donde fungen como Directores de Tesis: la Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zarate y la Dra. Isela Esther Juárez Rojop.

A t e n t a m e n t e

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

C.c.p.- Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zarate.- Director de tesis
C.c.p.- Dra. Isela Esther Juárez Rojop.- Director de Tesis
C.c.p.- Dra. Thelma Beatriz Gonzalez Castro.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Leova Pacheco Gil.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Viridiana Olvera Hernández.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Jorge Luis Blé Castillo.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Crystell Guadalupe Guzmán priego.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Angela Avila Fernandez.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Isela Esthera Juárez Rojop.- Sinodal
C.c.p.- Archivo

DC/MCML/DC/OGM/11/18
Miembro CUMEX desde 2008
**Consortio de
Universidades
Mexicanas**
UNA RED DE COLABORACIÓN POR LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco

Tel.: (993) 3581500 Ext. 6360, e-mail: investigacion.dacs@ujat.mx

www.dacs.ujat.mx

DIFUSION DACS

DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 09:00 horas del día 26 del mes de abril de 2023 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Asociación de los niveles séricos de IL-6 con el intento de suicidio, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen IL6R en individuos con intento de morir por suicidio"

Presentada por el alumno (a):

Castillo Ávila Rosa Giannina
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

2	0	1	E	6	2	0	0	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Doctorado en Ciencias Biomédicas

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zarate

Dra. Isela Esther Juárez Rojop

Directores de Tesis

Dra. Thelma Beatriz González Castro

Dra. Leova Pacheco Gil

Dra. Viridiana Ojeda Hernández

Dr. Jorge Luis Blé Castillo

Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego

Dra. Ángela Avifa Fernández

Dra. Isela Esther Juárez Rojop

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN POSGRADO

www.dacs.ujat.mx

f DIFUSION DACS

@ DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx

CARTA DE CEDE DE DERECHOS

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 27 del mes de marzo del año 2023, el que suscribe, Rosa Giannina Castillo Avila, alumno del programa del Doctorado en Ciencias Biomédicas, con número de matrícula 201E62002 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Asociación de los niveles séricos de IL-6 con el intento de suicidio, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen IL6R en individuos con intento de morir por suicidio”**, bajo la Dirección del Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárata y de la Dra. Isela Esther Juárez Rojop. Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31, el alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: gianninaavila2012@hotmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Rosa Giannina Castillo Avila
Nombre Completo y Firma



Sello

RECONOCIMIENTO A LAS INSTITUCIONES PARTICIPANTES

La muestra obtenida para este estudio proviene de las siguientes instituciones: Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”, Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental Villahermosa y Hospital General de Comalcalco “Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal”, todos incorporados a la Secretaría de Salud.



La parte experimental de este proyecto se realizó en los laboratorios de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco y el Instituto Nacional de Medicina Genómica.



Alumna becaria (No. 889000) del programa

PNPC CONACYT

DEDICATORIAS

A Dios, a la vida y a todas las personas extraordinarias que me han acompañado durante este trayecto.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad”

Albert Einstein.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y permitirme concluir esta etapa.

A mis padres y hermanos, por ser mi apoyo incondicional y las fuerzas en todos estos años. Este grado también es para ustedes.

A mis directores (Dr. Tovilla y Dra. Isela) por la oportunidad de realizar este proyecto, las enseñanzas y la paciencia.

A mis sinodales por la asesoría y las contribuciones para mejorar el trabajo.

Al Dr. José y la Dra. Nona por las enseñanzas, la experiencia compartida y la confianza.

A la Dra. Vero, el Dr. Pedro Iván, el Dr. Fragoso, el Dr. David, la Dra. Lili, la Dra. Lerma, el Dr. Villar y el Mtro. Hugo por contribuir en mi formación.

A mis amigos y a las personas valiosas que me acompañaron durante el proceso, en especial a Carlos, Miroslava, Diana, Maloy, Marva y Edgar.

A mis amigos y compañeros del laboratorio de metabolismo de lípidos, laboratorio de genómica y laboratorio de genómica del suicidio.

¡Gracias a todos por contribuir en mi formación!

ÍNDICE

DEDICATORIAS	I
AGRADECIMIENTOS	II
ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS	VIII
GLOSARIO DE TÉRMINOS	X
RESUMEN	XI
ABSTRACT	XIII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Conducta suicida	3
2.2 Epidemiología del suicidio	6
2.2.1 Métodos empleados en la mortalidad por suicidio en México	8
2.3 Factores de riesgo de morir por suicidio	9
2.4 Interleucina 6	13
2.5 Receptor de IL-6 (IL-6R)	16
2.6 Gen <i>IL6R</i>	21
2.7 Letalidad de los intentos de suicidio	23
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
4. JUSTIFICACIÓN	27
5. OBJETIVOS	29
6. HIPÓTESIS	30
7. METODOLOGÍA	31
7.1 Diseño del estudio	31
7.2 Población de estudio	31
7.3 Muestra	32
7.4 Criterios de inclusión y exclusión	32
7.5 Operacionalización de las variables	33
7.6 Instrumentos	34

7.7 Análisis estadístico.....	40
7.8 Consideraciones éticas y legales	41
8. RESULTADOS	42
8.1 Características sociodemográficas de los individuos con intento de morir por suicidio y controles.....	42
8.2 Características clínicas y antropométricas de los individuos con intento de morir por suicidio y controles	43
8.3 Niveles séricos de IL-6 de individuos con intento de morir por suicidio y controles	44
8.4 Niveles séricos de IL-6 y letalidad del intento de morir por suicidio en el grupo de casos.....	45
8.5 Distribución alélica y genotípica del polimorfismo rs2228145 del gen <i>IL6R</i> en individuos con intento de morir por suicidio y controles	47
8.6 Niveles séricos de IL-6 por genotipos en individuos con intento de morir por suicidio y controles.....	48
9. DISCUSIÓN	49
9.1 Participación de la IL-6 en el intento de morir por suicidio y el grado de letalidad	49
9.2 Participación del polimorfismo rs22282145 en el intento de morir por suicidio y en los niveles séricos de IL-6	53
10. CONCLUSIÓN	58
11. PERSPECTIVAS.....	59
12. REFERENCIAS.....	60
13. ANEXOS	72
Anexo 1. Consentimiento informado (individuos con intento de morir por suicidio)	72
Anexo 2. Consentimiento informado (controles)	76
Anexo 3. Publicación del proyecto de doctorado	80
Anexo 4. Publicaciones del periodo doctoral	81
Anexo 5. Artículos de divulgación	103

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de las variables.....	33
Tabla 2. Localización y características del polimorfismo de estudio.....	39
Tabla 3. Características sociodemográficas de los individuos con intento de morir por suicidio y controles.....	42
Tabla 4. Características clínicas y antropométricas de los individuos con intento de morir por suicidio y controles.....	43
Tabla 5. Distribuciones alélicas y genotípicas del polimorfismo rs2228145 del gen <i>IL6R</i> en individuos con intento de morir por suicidio y controles.....	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Infografía del suicidio.....	5
Figura 2. Tasas de mortalidad por suicidio total y por sexo en México por cada 100000 habitantes.....	7
Figura 3. Métodos de mortalidad por suicidio.....	8
Figura 4. Factores de riesgo de suicidio.....	10
Figura 5. Topología de cuatro hélices de la interleucina 6 (IL-6).....	14
Figura 6. Efectos pleiotrópicos de la IL-6.....	15
Figura 7. Mecanismos que generan a los receptores de IL-6.....	16
Figura 8. Participación del receptor de interleucina 6 en las vías de señalización de la IL-6.....	18
Figura 9. Localización del polimorfismo rs2228145 del gen <i>IL6R</i>	22
Figura 10. Diseño metodológico del estudio.....	31
Figura 11. Esquema de flujo experimental.....	38
Figura 12. Niveles séricos de IL-6 en individuos con intento de morir por suicidio y controles.....	44
Figura 13. Letalidad en individuos con intento de morir por suicidio de acuerdo a la escala C-SSRS.....	45

Figura 14. Niveles de IL-6 en la letalidad del intento de morir por suicidio y controles.....46

Figura 15. Niveles séricos de IL-6 por genotipos en los individuos con intento de morir por suicidio y controles.....48

Figura 16. Posible mecanismo hipotético de la participación de la IL-6 sérica en el intento de morir por suicidio.....51

Figura 17. Posible participación del genotipo CC del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en el aumento de los niveles séricos de IL-6.....56

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

BHE: Barrera hematoencefálica.

C-SSRS (por sus siglas en inglés): Escala Columbia para evaluar la severidad de la ideación suicida.

DM: Diferencia de medias.

EDTA (por sus siglas en inglés): Ácido etilendiaminotetraacético.

ELISA (por sus siglas en inglés): Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas.

FDA (por sus siglas en inglés): Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.

gp130: Glucoproteína 130.

HDL-c (por sus siglas en inglés): Lipoproteína de alta densidad.

HPA: Eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

HWE: Equilibrio de Hardy-Weinberg.

IL-6: Interleucina 6.

IL6-R: Receptor de interleucina 6.

IL6R: Gen del receptor de interleucina 6.

IMC: Índice de masa corporal.

JAK-STAT (por sus siglas en inglés): Janus-cinasas-transductores de la señal y activadores de la transcripción.

LDL (por sus siglas en inglés): Lipoproteína de baja densidad.

MAPK (por sus siglas en inglés): Proteínas cinasas activadas por mitógenos.

mIL-6R: Receptor transmembranal de IL-6.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PI3K (por sus siglas en inglés): Fosfatidilinositol 3 cinasa.

sIL-6R: Receptor soluble de IL-6.

SNC: Sistema nervioso central.

SNP (por sus siglas en inglés): Polimorfismo de un solo nucleótido.

TNF- α (por sus siglas en inglés): Factor de necrosis tumoral alfa.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Alelo: Una de dos o más versiones de una secuencia de ADN en una ubicación genómica determinada.

Astroцитos: Células gliales residentes derivadas del neuroectodermo.

Cromosoma: Estructuras que se encuentran en el núcleo de las células que contienen fragmentos largos de ADN.

Excitotoxicidad: Proceso patológico por el que las neuronas son dañadas y destruidas por las sobreactivaciones de receptores del neurotransmisor excitatorio glutamato.

Gen: Unidad física básica de la herencia.

Genotipo: Constitución genética completa de un individuo.

Intento de suicidio: Acto en el que una persona se daña a sí misma con la intención de morir, sin embargo, sobrevive.

Letalidad: Capacidad para ejecutar la autolesión mortal.

Locus: Posición fija en un cromosoma que determina la posición de un gen.

Microglia: Células inmunitarias residentes del cerebro que se mueven constantemente en el microambiente cerebral para responder a daños y patógenos.

Polimorfismo: Variante en una secuencia específica del gen.

Suicidio: Acto mediante el que un individuo se provoca la muerte de forma intencionada.

RESUMEN

Introducción: Los intentos de suicidio son un problema de salud emergente en todo el mundo. Los niveles elevados de IL-6 se han asociado con el comportamiento suicida.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar los niveles séricos de IL-6, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Métodos: Los intentos de suicidio y la letalidad se evaluaron utilizando la Escala de Evaluación de la Severidad del Suicidio de Columbia. Las concentraciones séricas de IL-6 se midieron mediante la técnica ELISA en individuos con intentos de morir por suicidio y en el grupo control. El ADN genómico se obtuvo mediante el kit comercial (DNA Blood Mini kit, QIAGEN) y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* se genotipificó mediante PCR en tiempo real empleando sondas TaqMan.

Resultados: Niveles séricos elevados de IL-6 en el grupo de individuos con intento de morir por suicidio en comparación con el grupo control ($t = 4.075$, $p = 0.001$). Además, se observó asociación entre los niveles séricos de IL-6 y la letalidad 0 ($DM = -0.517$, $p = 0.001$) y la letalidad 2 ($DM = -0.641$, $p = 0.001$) del intento de morir por suicidio en comparación con el grupo control. El polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* no se asoció con los intentos de morir por suicidio ($\chi^2 = 3.09$, $p = 0.21$). Los individuos con el genotipo CC se asociaron con los niveles séricos elevados de IL-6 ($DM = -0.77$, $p = 0.001$).

Conclusión: Los datos sugieren que los niveles séricos de IL-6 están elevados en individuos con intentos de morir por suicidio. Asimismo, el genotipo CC del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* se asoció con los niveles séricos elevados de IL-6 en población mexicana.

Palabras clave: IL-6; intento de morir por suicidio; letalidad; rs2228145; gen *IL6R*.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

ABSTRACT

Introduction: Suicide attempts are an emerging health problem around the world. Increased levels of IL-6 have been associated with suicidal behavior.

Objective: The aim of this study was to determine serum IL-6 levels, lethality, and the rs2228145 polymorphism of the *IL6R* gene in individuals attempting to die by suicide and controls.

Methods: Suicide attempts and lethality were assessed using the Columbia Suicide Severity Rating Scale. Serum IL-6 concentrations were measured by the ELISA technique in individuals with suicide attempts and in the control group. Genomic DNA was obtained using the commercial kit (DNA Blood Mini kit, QIAGEN) and the rs2228145 polymorphism of the *IL6R* gene was genotyped by real-time PCR using TaqMan probes.

Results: Elevated serum levels of IL-6 in the group of individuals with attempted suicide compared to the control group ($t = 4.075$, $p = 0.001$). In addition, an association between serum IL-6 levels and lethality 0 (MD= -0.517, $p = 0.001$) and lethality 2 (MD= -0.641, $p = 0.001$) of the suicide attempt compared to the control group. The rs2228145 polymorphism of the *IL6R* gene was not associated with attempts to die by suicide ($\chi^2 = 3.09$, $p = 0.21$). Individuals with the CC genotype were associated with elevated serum IL-6 levels (MD= -0.77, $p = 0.001$).

Conclusion: The data suggest that IL-6 serum levels are elevated in individuals with suicide attempts. Likewise, the CC genotype of the rs2228145 polymorphism of the

IL6R gene was associated with elevated serum levels of IL-6 in the Mexican population.

Keywords: IL-6; suicide attempt; lethality; rs2228145; *IL6R* gene.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

1. INTRODUCCIÓN

El suicidio representa una de las veinte principales causas de mortalidad y un grave problema de salud pública con elevados costos a nivel mundial (Cumbe et al., 2022; Xu et al., 2023).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año fallecen aproximadamente 700000 personas debido a esta causa, lo que representa un promedio de una muerte cada 40 segundos (Boström et al., 2023; Richard et al., 2023; Tsai et al., 2023).

Las tasas de mortalidad por suicidio son más altas en hombres que en mujeres, sin embargo, los intentos de suicidio son más comunes en el sexo femenino (Knipe et al., 2022). En este sentido, los avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención son insuficientes para contener la alta incidencia de casos (Bengoechea-Fortes et al., 2023), por lo que se requieren más investigaciones dirigidas a la prevención oportuna que permitan identificar a las personas de riesgo para evitar desenlaces fatales.

El suicidio es un fenómeno multifactorial que involucra una compleja interacción entre diversos factores de riesgo (por ejemplo: genéticos, biológicos, psicológicos e intentos de suicidio previos) (Menon et al., 2022; Wang et al., 2023). Por esa razón, es necesario contemplar características poco estudiadas dentro de los factores de riesgo, como el nivel de letalidad con el que el individuo realiza el intento de suicidio.

Por otra parte, estudios recientes reportaron la asociación entre las interleucinas y las enfermedades mentales (Elgellaie et al., 2023; Min et al., 2023; Zhang et al., 2023). De este modo, la IL-6 (interleucina 6) emerge como una molécula de interés

debido a sus efectos pleiotrópicos y a la posible participación en vías o mecanismos involucrados en la conducta suicida. Además, en este estudio, proponemos a la IL-6 como un posible biomarcador que permita identificar a los individuos en riesgo de morir por suicidio.

En los últimos años, el componente genético se ha estudiado en la conducta suicida, debido a que existe una fuerte predisposición hacia estos padecimientos. Al respecto, el gen *IL6R* (receptor de interleucina 6) codifica a los dos receptores involucrados en las vías de señalización de la IL-6 y que regulan las actividades de la misma. En este sentido, es interesante dirigir la investigación a la búsqueda de variantes genéticas localizadas en este gen que confieran un mayor riesgo para que el individuo intente morir por suicidio. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar los niveles séricos de IL-6, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Conducta suicida

La conducta suicida se define como el conjunto de actos que pueden ocasionar el término de la vida propia (con un desenlace fatal o no) y comprende el siguiente espectro de comportamientos: ideación suicida, autolesiones no suicidas, intentos de suicidio y suicidio (Alabi, 2022; De Leo et al., 2021; Sher et al., 2023; Turecki et al., 2019).

En la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) se anexó bajo el término “trastorno de conducta suicida” (sección III) como una condición para estudio adicional que apertura la posibilidad de incluirse como un diagnóstico en una edición posterior (Fehling et al., 2020; Felthous et al., 2023).

Ideación suicida

La ideación suicida se define como cualquier pensamiento relacionado con terminar con la propia vida. Esta se clasifica en pasiva y activa (De Leo et al., 2021; Turecki et al., 2019).

- **Ideación suicida de tipo pasiva:** intención de morir por suicidio sin un plan determinado y sin participar en el comportamiento (deseos o pensamientos de estar muerto) (De Leo et al., 2021; Liu et al., 2020; Turecki et al., 2019).
- **Ideación suicida de tipo activa:** deseo de morir por suicidio en donde existe un plan determinado (De Leo et al., 2021; Liu et al., 2020; Turecki et al., 2019).

Autolesiones no suicidas

Consiste en lesiones infligidas por sí mismo mediante la destrucción directa y deliberada del tejido corporal (por ejemplo: golpearse a sí mismo, quemarse la piel o cortarse), pero sin la intención de morir (Xiao et al., 2022).

Intento de suicidio

El intento de suicidio se define como el acto en el que una persona se daña a sí misma con la intención de morir, sin embargo, sobrevive. Además, se caracteriza por un comportamiento autoagresivo, no fatal, con la intención inferida o real de morir, que impacta en la calidad de vida y es una gran causa de discapacidad (De Leo et al., 2021; Li et al., 2023; Turecki et al., 2019).

Letalidad del intento de suicidio

La letalidad o grado de severidad del intento de suicidio se define como la capacidad para ejecutar la autolesión y representa el grado de peligro y la probabilidad de muerte por suicidio posterior al intento (Kim et al., 2020; Rojas et al., 2019). De este modo, la única intención es morir como resultado de las acciones autoinfligidas (Aguglia et al., 2020). La letalidad puede clasificarse en real y potencial.

- **Letalidad real:** se define como un acto potencialmente autodestructivo realizado con el deseo de morir a consecuencia del mismo. Esta clasificación comprende a los intentos de suicidio consumados (Posner et al., 2011).
- **Letalidad potencial:** se define como la muerte probable de la persona en el intento de suicidio real, aunque sin lesiones. Por ejemplo: a) el individuo se colocó una pistola en la boca y apretó el gatillo, pero por algún motivo, la

pistola falló; b) el individuo se acostó en las vías del tren, pero se retiró antes de que el tren lo arrollara. Aunque en esta clasificación no existen lesiones con atenciones médicas posteriores, este término se considera un tipo de letalidad debido al potencial con el que el individuo planea herirse o dañarse (Posner et al., 2011).

Suicidio

El suicidio se define como el acto en el que el individuo inicia y termina de forma consciente e intencional con su vida (Figura 1) (De Leo et al., 2021; Turecki et al., 2019). Además, la muerte por suicidio representa una compleja relación entre el comportamiento, los intentos de suicidio y múltiples factores de riesgo (Tsai et al., 2022).



Figura 1. Infografía del suicidio. Fuente: Organización Mundial de la Salud.

2.2 Epidemiología del suicidio

En el año 2019, de acuerdo a los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el suicidio se posicionó dentro de las 20 principales causas de mortalidad a nivel global. Al respecto, se reportaron 759028 (523883 hombres y 235145 mujeres) fallecimientos debido a esta causa. Del total de la cifra de mortalidad registrada, el 77% ocurrió en países de bajos y medianos ingresos (Ilic et al., 2022).

Tasas de mortalidad por suicidio a nivel mundial

La última tasa de suicidio global reportada por la Organización Mundial de la Salud (año 2019), fue de 9.0 por cada 100000 habitantes, afectando en mayor proporción a los hombres (12.6) en comparación con las mujeres (5.4) (Ilic et al., 2022).

En México, Bangladesh, Panamá, Afganistán, Nepal, Brasil y Turquía (por citar algunos ejemplos) se han registrado tasas de suicidio con rangos que oscilan desde 5.0 hasta 9.9 por cada 100000 habitantes (Bachmann, 2018). También, en algunos países, los intentos de suicidios con desenlaces fatales varían entre 8.5% y 13% (Andrea Aguglia et al., 2022; García de la Garza et al., 2021; Mullins et al., 2022).

Es importante destacar que las tasas de intentos de suicidio son entre 20 y 40 veces más elevadas que las tasas de suicidios consumados. Asimismo, las tasas de ideación suicida podrían ser incluso más altas que las de intentos de suicidio (Luciano et al., 2023).

Tasas de mortalidad por suicidio en México

En el año 2021, con base en las cifras reportadas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México fallecieron un total de 8432 individuos debido a suicidios. Este dato corresponde a 81.37% (n=6850) hombres y 18.63% (n= 1568 mujeres) (en 14 casos no se especificó el sexo de la persona). Esta cifra representa una tasa total de 6.6 por cada 100 mil habitantes, en donde el sexo masculino fue el más afectado (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022a, 2022b) (Figura 2).

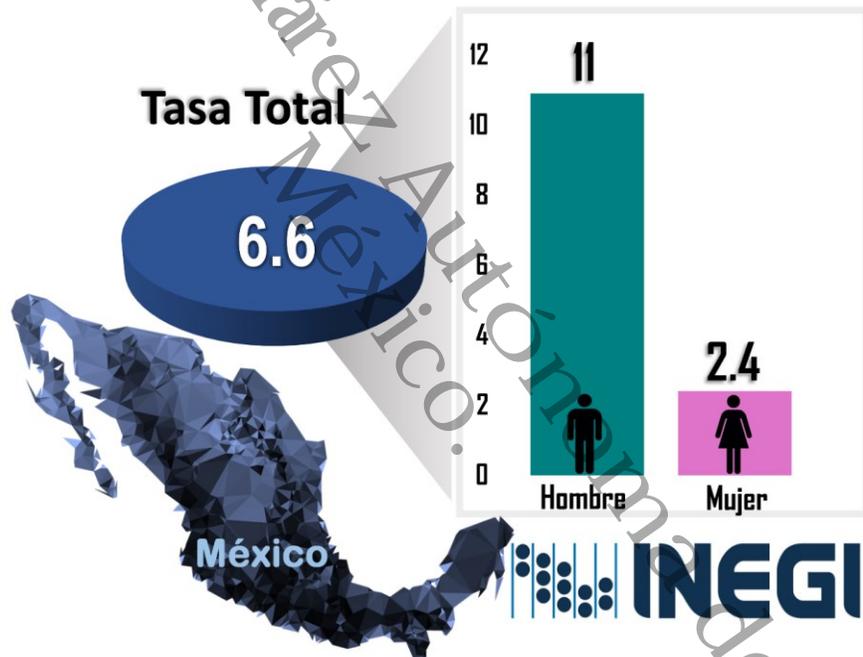


Figura 2. Tasas de mortalidad por suicidio total y por sexo en México por cada 100000 habitantes. Fuente: INEGI 2022.

La tasa más elevada de mortalidad por suicidio fue de 10.4 por cada 100000 habitantes y se registró en el grupo de 15 a 29 años de edad. Seguidamente, el grupo de 30 a 59 años reportó una tasa de decesos de 8.3 por cada 100000 habitantes. Los hombres entre las edades de 15 a 29 años fueron el grupo de mayor

riesgo, debido a que ocurrieron 16.2 fallecimientos por cada 100000 hombres (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022a). Además, durante el periodo comprendido del año 2012 al año 2021 (últimas estadísticas reportadas por el INEGI en el año 2022), se observó un aumento en las tasas de defunciones por suicidio en la población total y por sexo (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022b).

2.2.1 Métodos empleados en la mortalidad por suicidio en México

En la Figura 3 se observan los principales métodos de suicidios reportados por el INEGI 2022. El ahogamiento, estrangulamiento y sofocación se posicionaron como la primera causa con el 85.3% del total de fallecimientos. Seguidamente, el 14.7% correspondió a otros métodos, dentro de los que se incluyeron: contacto traumático por arma blanca, arma de fuego, entre otros (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022b).

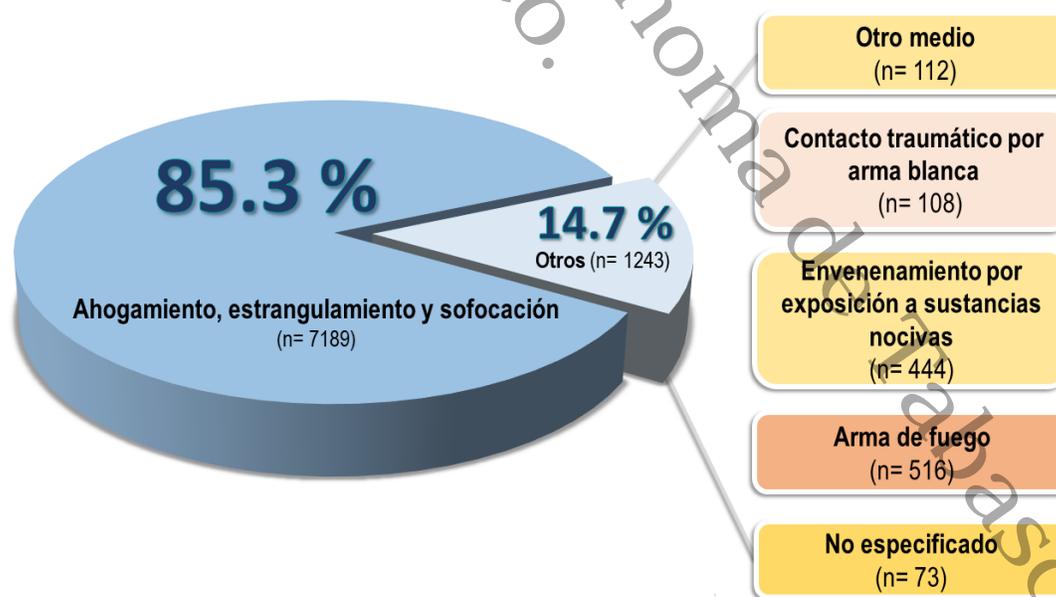


Figura 3. Métodos de mortalidad por suicidio. INEGI: 2022. Estadísticas de defunciones registradas 2021.

2.3 Factores de riesgo de morir por suicidio

El factor de riesgo se define como cualquier atributo, exposición o característica de un individuo que aumenta la probabilidad de desarrollar una enfermedad o morir (Rojas-Rueda et al., 2021). Al respecto, en la conducta suicida intervienen factores de riesgo ambientales, biológicos, psicosociales, genéticos y psiquiátricos (Sharma et al., 2022; Yan et al., 2023).

Dentro de estos factores, algunos como, por ejemplo: el estilo de vida (pérdida repentina de peso, índice de masa corporal alterado, consumo de tabaco, ingesta de bebidas alcohólicas, reducción de sueño) y trastornos mentales como la depresión y ansiedad, han sido documentadas debido a que influyen en el riesgo para el suicidio o el intento de suicidio (Busby Grant et al., 2023; Cabanas-Sánchez et al., 2023; Hawkins et al., 2019; Kim et al., 2023; Zhu et al., 2023).

En este sentido, existen factores de riesgo asociados de forma particular con la ideación suicida, mientras que otros (en ocasiones de forma individual o en conjunto), pueden aumentar el riesgo de transformar la ideación en acciones que lleven al individuo al intento de morir por suicidio o al suicidio (Labuhn et al., 2021).

Existen diversas clasificaciones y modelos propuestos para agrupar a los factores de riesgo involucrados en el suicidio (O'Connor et al., 2020). No obstante, la mayoría enfatiza como elemento principal que este fenómeno es consecuencia de la interacción entre factores de riesgo, eventos estresantes agudos y la susceptibilidad a la conducta suicida (O'Connor et al., 2020).

Con base en el modelo biopsicosocial propuesto por Turecki, los factores de riesgo pueden clasificarse en: predisponentes (distales), de desarrollo y precipitantes (proximales) (Turecki et al., 2019) (Figura 4).

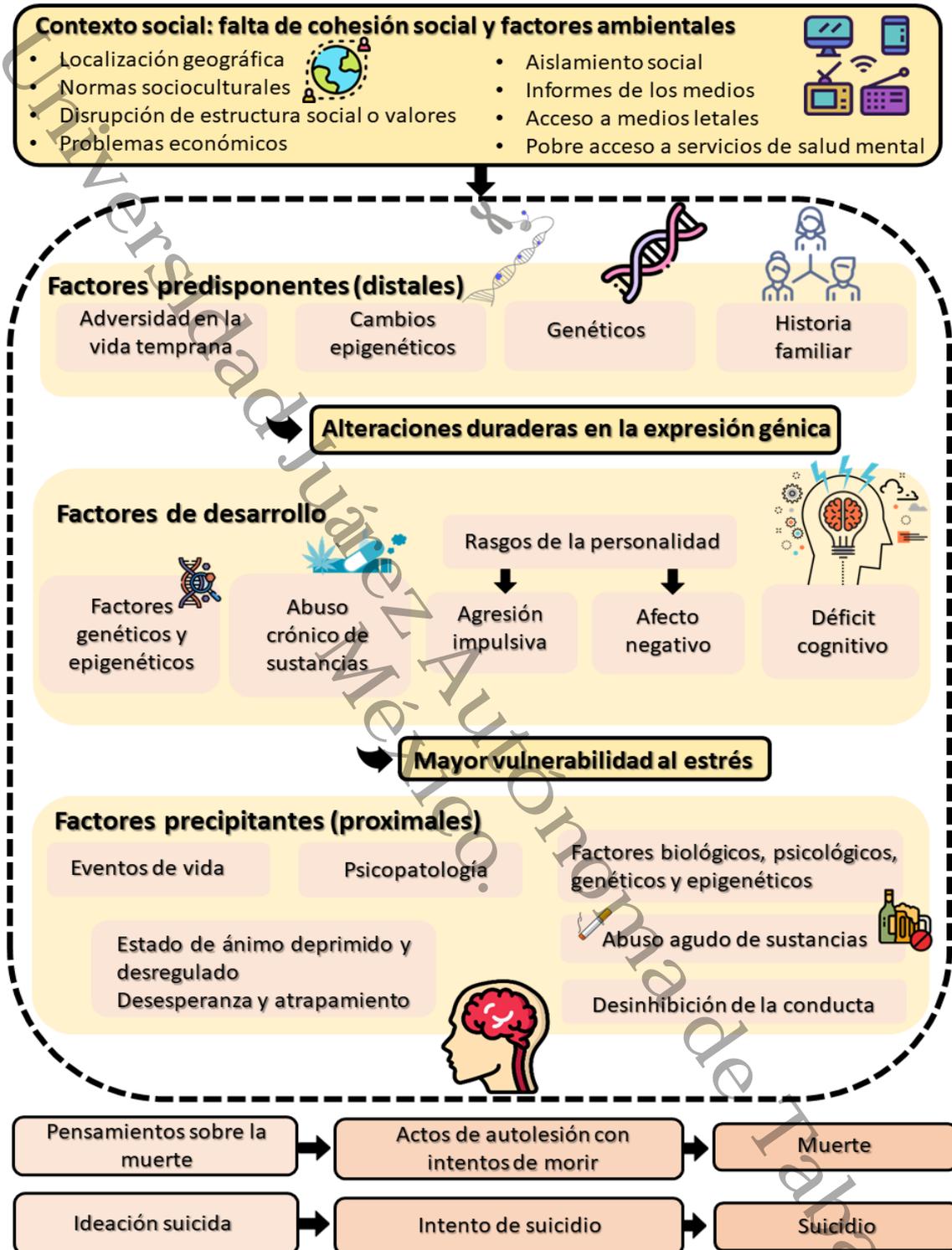


Figura 4. Factores de riesgo de suicidio. Tomado y modificado de (Turecki et al., 2019).

Factores de riesgo predisponentes

Los factores de riesgo predisponentes (también descritos en la literatura como distales, crónicos o de largo plazo) actúan como vulnerabilidades preexistentes en el individuo que pueden promover la ideación y el comportamiento suicida (Bloch-Elkouby et al., 2020). Esta clasificación incluye a los siguientes factores de riesgo: adversidad en la vida temprana, cambios epigenéticos, antecedentes familiares y genética (Turecki et al., 2019).

Factores de desarrollo

Los factores de desarrollo (también llamados mediadores), intervienen entre los factores de riesgo predisponentes y precipitantes e incrementan el riesgo de ideación suicida y de suicidio (Turecki et al., 2019; Wu et al., 2022). Esta clasificación incluye: rasgos de la personalidad, déficit cognitivo, genética, epigenética y abuso crónico de sustancias.

Factores precipitantes

Los factores precipitantes (también conocidos como proximales o facilitadores) se asocian de forma cercana con la conducta suicida (Wu et al., 2022). Entre ellos se agrupan los factores biológicos, los eventos de vida, los factores genéticos, psicológicos y epigenéticos, el abuso agudo de sustancias, el estado de ánimo deprimido y desregulado, la desinhibición de la conducta, la psicopatología, la desesperanza y el atrapamiento (Turecki et al., 2019). Además, los antecedentes de comportamiento suicida no fatal en los individuos, representan uno de los principales predictores de comportamiento suicida para el futuro y de muerte por suicidio (Wu et al., 2022).

Factores de riesgo genéticos

Los factores de riesgo genéticos predisponen al individuo a la conducta suicida (Edwards et al., 2023; Lee et al., 2022). La evidencia estima que la genética confiere hasta aproximadamente el 50% de riesgo para el suicidio consumado (Coon et al., 2020). No obstante, se desconoce el riesgo genético específico para los individuos con intento de morir por suicidio.

Factores de riesgo biológicos

Los factores de riesgo biológicos comprenden a moléculas y vías de interés que se han propuesto para el estudio de la conducta suicida. A continuación se enlistan algunos de estos factores reportados en la literatura: sangre (colesterol, glucosa, oxitocina plasmática y relación de triptófano sérico), citocinas (interleucina-10, factor de necrosis tumoral α , proteína quimiotáctica de monocitos-1 y factor de crecimiento vascular endotelial), metabolitos del líquido cefalorraquídeo (oxitocina, dopamina, norepinefrina, serotonina, deshidroepiandrosterona y hormona liberadora de cortisol), nutrientes (omega 3, ácido graso monoinsaturado, omega 6 y colesterol sérico y ácidos grasos saturados), retos y pruebas hormonales, fisiología periférica (capacidad vital forzada y presión arterial sistólica) y unión molecular (paroxetina plaquetaria y constante de afinidad de la unión de serotonina) (Chang et al., 2016). Además, algunas hormonas como el estradiol y la progesterona se han encontrado alteradas en adolescentes con ideas y conductas suicidas (Ho et al., 2022).

Interleucinas

Las interleucinas se han propuesto como parte del estudio de los factores biológicos debido a que median múltiples actividades entre las células inmunes y los procesos inflamatorios. Al respecto, las interleucinas más estudiadas en el cerebro son IL-6, IL-1 β y TNF- α , porque tienen funciones preponderantes en la modulación del sueño, la neuroinflamación y las funciones neuroendocrinas. Asimismo, estas citocinas están fuertemente involucradas en la neurobiología de diversos trastornos psiquiátricos (Gadad et al., 2021).

2.4 Interleucina 6

La familia de citocinas de IL-6 es una de las más grandes que existen y se caracterizan porque casi todas utilizan al receptor de señalización gp130 (Metcalf et al., 2020). Esta familia está conformada por los siguientes miembros: oncostatina M (OSM), cardiotrofina 1 (CT-1), factor neurotrófico ciliar (FNTC), citocina 1 similar a la cardiotrofina (CLCF1), factor inhibidor de la leucemia (LIF), IL-6, IL-11, IL-27, IL-35 e IL-39 (Kang et al., 2020).

La interleucina 6 (IL-6) es la más representativa del grupo y se reportó por primera vez en 1986 por Hirano et al., con el nombre de factor estimulante de células B, debido a que esta interesante molécula producto de las células T parecía estimular a las células B y mejorar la producción de anticuerpos (Hirano et al., 1986).

La IL-6 es una glucoproteína humana de 212 aminoácidos de tamaño (28 vinculados a la señalización peptídica y 184 a un segmento maduro) con una masa molecular de 23718 Daltones (Trovato et al., 2021). Estructuralmente, la IL-6 tiene una

topología arriba-arriba-abajo-abajo, en donde las hélices A y B van en sentido hacia arriba y las hélices C y D hacia abajo. Los bucles A-B y C-D son lo suficientemente largos para alcanzar la longitud de una hélice y el bucle B-C es corto (Figura 5) (Kaur et al., 2020; Rose-John, 2020).

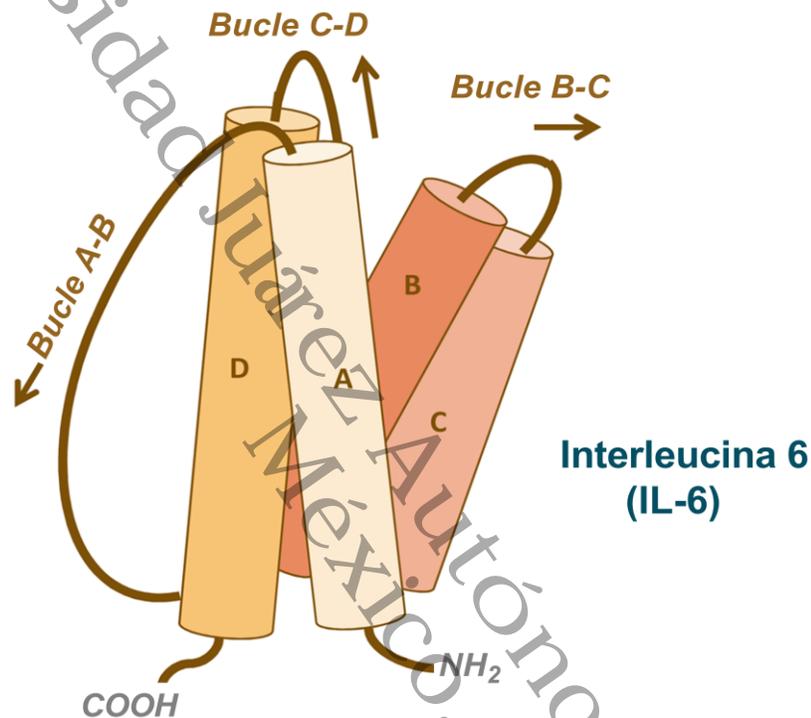


Figura 5. Topología de cuatro hélices de la interleucina 6 (IL-6). Tomado y modificado de (Rose-John, 2020).

Esta citocina tiene efectos pleiotrópicos (Figura 6), funciona mediante la interacción con el complejo péptido IL-6 receptor (IL-6R) y está involucrada en diversos procesos fisiológicos como: inflamación, desarrollo de órganos, formación de macrófagos, regulación metabólica, respuesta inmune, apoptosis, hematopoyesis, respuesta de fase aguda, inmunidad adaptativa, hematopoyesis, recambio óseo e inmunidad innata (Huang et al., 2022; McElvaney et al., 2021; Vilotić et al., 2022).

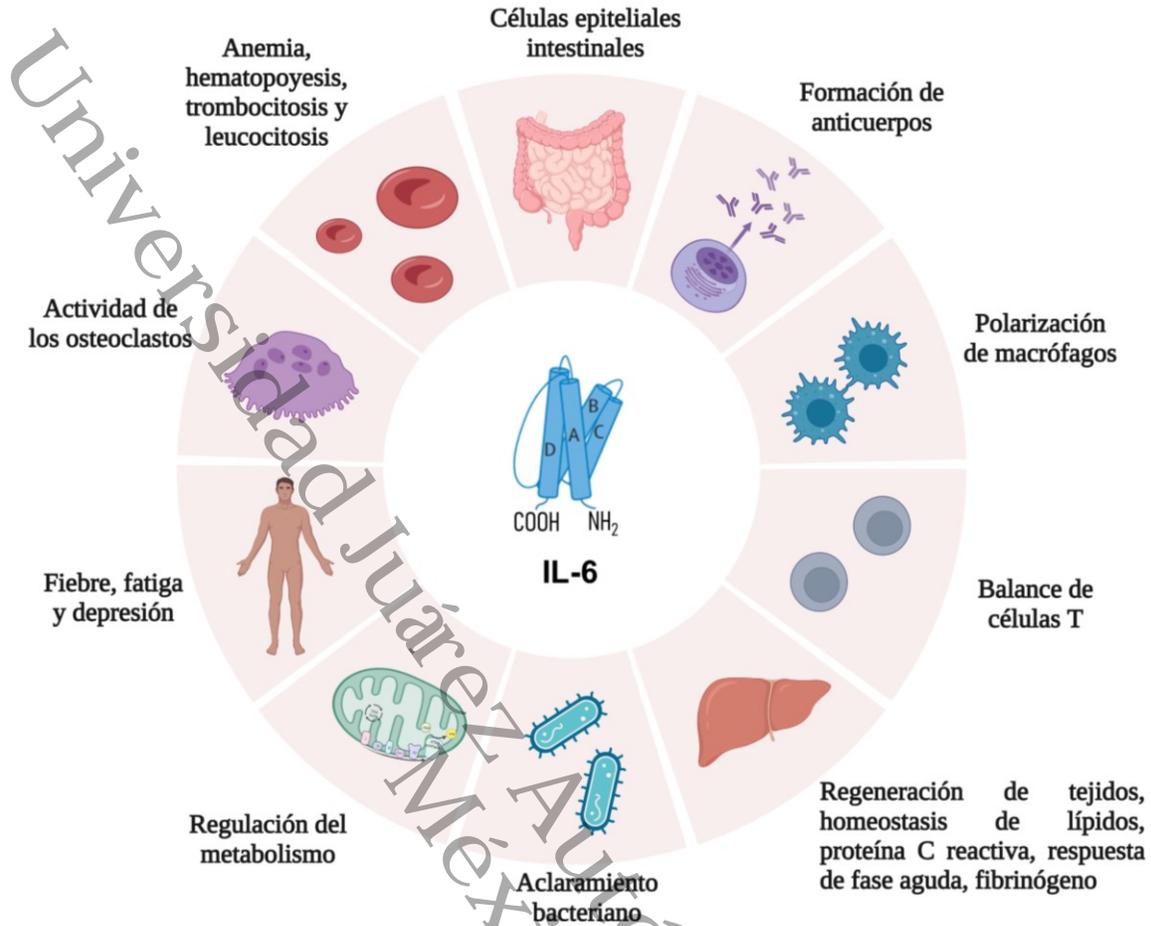


Figura 6. Efectos pleiotrópicos de la IL-6. Tomado y modificado de (McElvaney et al., 2021). Creado con BioRender.com

Los principales productores de IL-6 son los macrófagos y monocitos. Además, las células T, células endoteliales, hepatocitos, queratinocitos, adipocitos, células B, células mesangiales, fibroblastos pueden generar IL-6 en menor proporción e incluso de forma constitutiva o posterior a la estimulación (como en el caso de diversas células tumorales) (Uciechowski et al., 2020).

En el cuerpo humano, las concentraciones fisiológicas normales de IL-6 son entre 1 y 5 pg/mL. Sin embargo, el aumento en la expresión y la desregulación IL-6, se ha asociado con la patogenia de diversas enfermedades (Uciechowski et al., 2020). De

esta manera, durante procesos autoinmunes, desarrollo de tumores, síndrome de liberación de citocinas o choque séptico, alcanza cantidades de $\mu\text{g/mL}$ (Jones et al., 2021).

2.5 Receptor de IL-6 (IL-6R)

El receptor de interleucina 6 (IL-6R) integra el complejo ligando-receptor que media las actividades de la IL-6. En humanos, existen dos tipos de receptores de IL-6: el receptor transmembranal (mIL-6R, también nombrado mIL-6R α) y el receptor soluble (sIL-6R, también llamado sIL-6R α). Estos receptores se generan mediante dos mecanismos diferentes (Figura 7) (Rose-John et al., 2023; Trovato et al., 2021).

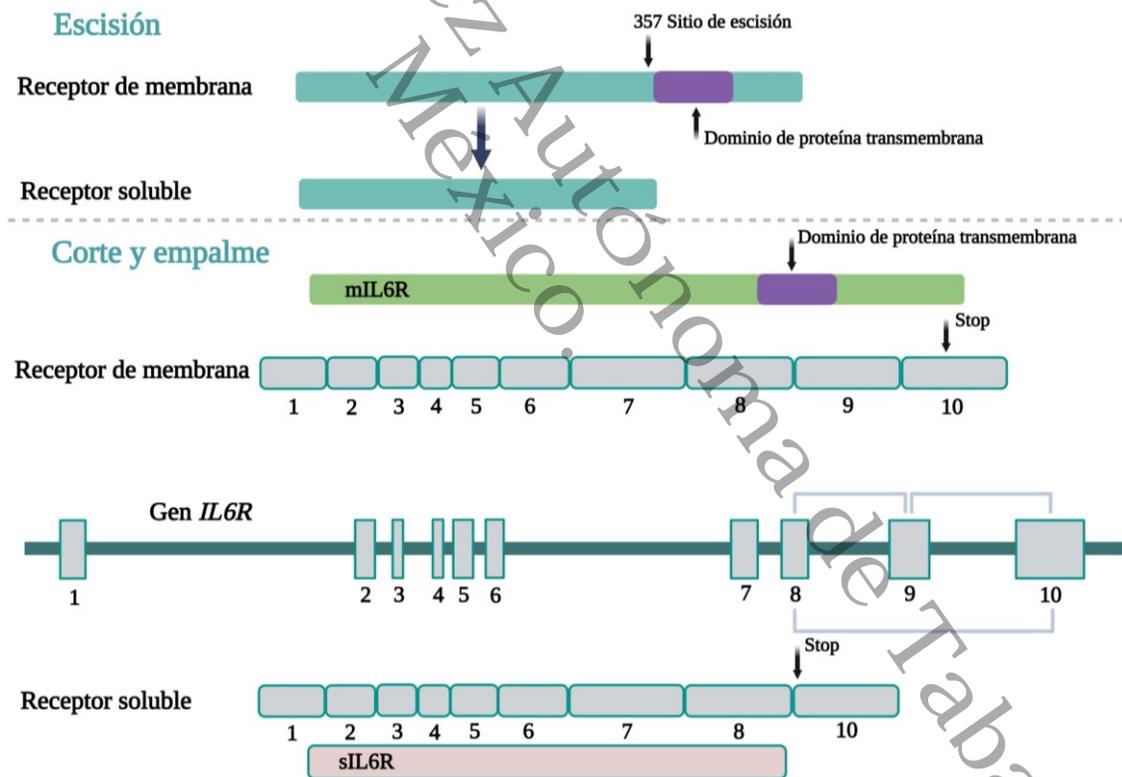


Figura 7. Mecanismos que generan a los receptores de IL-6. Tomado y modificado de (Turano et al., 2021).

Creado con BioRender.com

- Mecanismo de escisión: las metaloproteasas de mL-6R escinden el dominio proteico transmembranal y generan la isoforma del receptor soluble (Trovato et al., 2021; Turano et al., 2021).
- Mecanismo de corte y empalme: origina a los dos receptores de interleucina 6. Primero, la isoforma mensajera contiene el exón 9 que codifica para el receptor transmembranal. Segundo, el mecanismo transcripcional genera una isoforma de ARNm del receptor que carece del exón 9 (que codifica para el dominio transmembranal) y que origina una proteína con un extremo COOH de 14 residuos de aminoácidos (Turano et al., 2021).

Los receptores transmembranal y soluble participan en las vías de señalización clásica y trans de la IL-6 (Kang et al., 2021; Kistner et al., 2022).

Señalización clásica

La vía de señalización clásica (también conocida como cis o antiinflamatoria) es mediada por la IL-6 y por células que responden a los receptores transmembranales de IL-6 (mIL-6R). En este sentido, el complejo resultante interactúa con un homodímero compuesto de dos subunidades gp130 y seguidamente, se inicia el proceso de transducción de señales y la posterior activación de la proteína transmembranal gp130 (Figura 8). A continuación, la señalización intracelular se realiza mediante la participación de vías como las Janus-cinasas-transductores de la señal y activadores de la transcripción (JAK-STAT, por sus siglas en inglés) (Ene et al., 2022; Jiang et al., 2023).

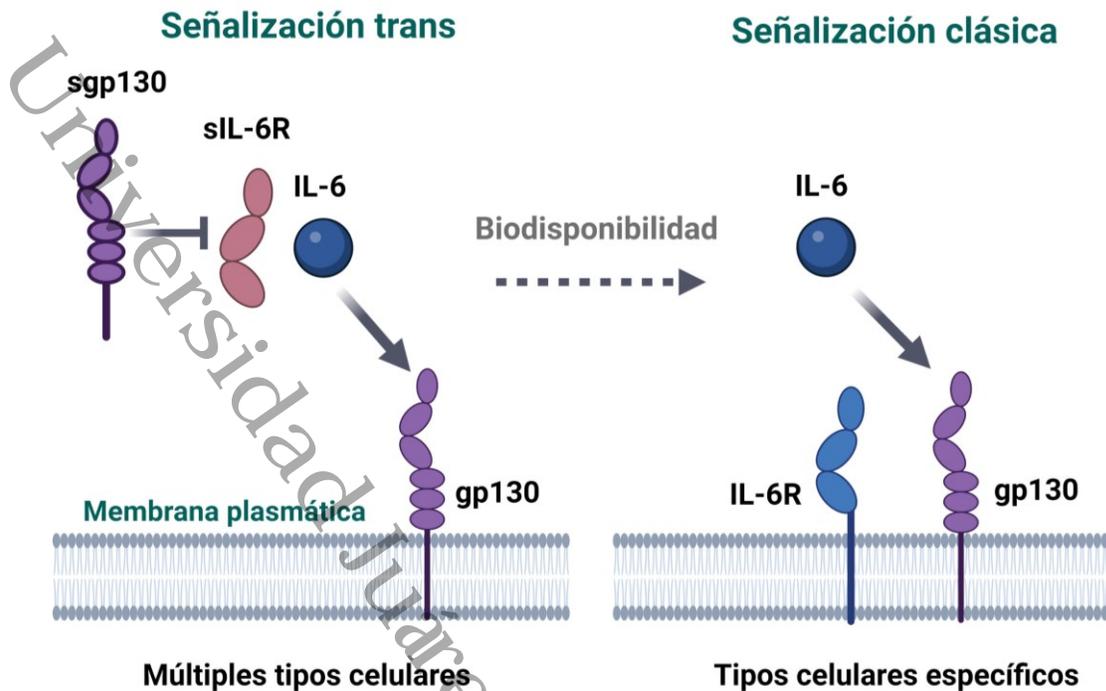


Figura 8. Participación del receptor de interleucina 6 en las vías de señalización de la IL-6. Tomado y modificado de (Jones et al., 2021). Creado con BioRender.com

La señalización clásica se realiza principalmente en el hígado y en algunas subpoblaciones de leucocitos, ya que está limitada a grupos específicos de células. También se lleva a cabo (en menor proporción) en algunos tipos celulares como adipocitos, macrófagos, linfocitos T, neutrófilos y miocitos (Kang et al., 2021; Pullamsetti et al., 2018; Topchieva et al., 2020).

Este tipo de señalización induce respuestas protectoras como: la síntesis de proteínas de fase aguda (proteínas con acción antiinflamatoria) en los hepatocitos, promueve la defensa inmunológica, participa en procesos como la señalización antiapoptótica, la regulación de la supervivencia, la proliferación celular, el desarrollo de la mitosis y la regeneración de células epiteliales (Ene et al., 2022; Reeh et al., 2019).

Señalización Trans

La señalización trans (también conocida como proinflamatoria) es mediada por la IL-6. En el medio extracelular, el receptor soluble (sIL-6R) se une a IL-6 y forma el complejo IL-6/sIL-6R que se activa e interactúa con la gp130 soluble (sgp130) o de membrana (Ferreira et al., 2023; F. W. Hamilton et al., 2023). Este nuevo complejo permite que la IL-6 module un amplio espectro de células diana e incluso tiene la capacidad de inhibir la actividad de la IL-6 (Ene et al., 2022).

De la misma manera que en la señalización clásica, la participación de la IL-6 conlleva a la homodimerización de gp130 y a la posterior activación de diversas cascadas de señalización como: la vía Janus-cinasas-transductores de la señal y activadores de la transcripción 1/3 (JAK-STAT1/3, por sus siglas en inglés), las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés) y la vía fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K/Akt, por sus siglas en inglés) que desempeñan funciones relevantes en la transducción de señales extracelulares a respuestas celulares (Bachus et al., 2023; Rose-John, 2021).

La señalización trans participa en procesos autoinmunes, inflamatorios, así como en el reclutamiento de leucocitos y está regulada por citocinas proinflamatorias, ácidos nucleicos degradados, toxinas bacterianas, entre otras (Ene et al., 2022; George et al., 2021). Además, este tipo de señalización tiene la capacidad de interactuar con todas las células somáticas que expresan gp130, incluidas varios tipos de células cerebrales (Jones et al., 2021; Kistner et al., 2022; Reeh et al., 2019; Rehou et al., 2023; Ting et al., 2020).

Interleucina 6 y trastornos psiquiátricos

Los primeros reportes de citocinas en trastornos psiquiátricos se describieron en pacientes con depresión y enfermedades inflamatorias. Al respecto, se observó que los pacientes administrados con citocinas terapéuticas manifestaron síntomas similares a la depresión mayor (Ganança et al., 2016). De este modo, la depresión se asoció con un aumento en los marcadores inflamatorios, incluidas citocinas como el TNF- α y la IL-6 (esta última también relacionada con la ideación suicida) (Beurel et al., 2020).

Por consiguiente, la literatura sugiere la posible participación de una vía neuroinflamatoria en la conducta suicida. Algunos estudios han propuesto que las mediciones de proteínas de fase aguda y las concentraciones séricas de citocinas pueden ser de utilidad para evaluar el estado inflamatorio de los individuos con intentos de morir por suicidio (Isung et al., 2014).

En este sentido, la IL-6 puede unirse de forma directa a las neuronas del sistema nervioso central y afectar la generación de potenciales de acción, que podrían impactar negativamente en cambios de comportamiento, emociones y posiblemente en un riesgo elevado de suicidio (Keaton et al., 2019).

IL-6 y suicidio

La evidencia sugiere que el suicidio involucra una respuesta inflamatoria sistémica en donde la IL-6 podría tener un papel preponderante. Estudios asociaron los altos niveles de IL-6 plasmática con los intentos de suicidio violentos (Isung et al., 2014). Además, los intentos de suicidio recientes (últimos 30 días) y lejanos (en algún

momento de la vida, excluyendo el periodo actual) se asociaron con altos niveles plasmáticos de IL-6 que podrían estar influenciados por experiencias estresantes y traumáticas y, en consecuencia, aumentar el riesgo de suicidio en los participantes (Fernández-Sevillano et al., 2022). De igual forma, otro estudio mostró niveles elevados de IL-6 en individuos con intento de morir por suicidio (Priya et al., 2016).

Un estudio mostró niveles elevados de IL-6 en suero, líquido cefalorraquídeo y niveles plasmáticos disminuidos en sujetos con conducta suicida (González-Castro et al., 2021). Asimismo, otro estudio reportó elevaciones de la IL-6 en sangre, cerebro post mortem, líquido cefalorraquídeo e incluso, también describió que el líquido cefalorraquídeo era más elevado en sujetos con intento de suicidio violentos en comparación con los intentos de suicidio no violentos y esta variable, se asoció con el suicidio consumado (Ganança et al., 2016).

2.6 Gen *IL6R*

El gen del receptor de interleucina 6 (*IL6R*) se localiza en el cromosoma 1 en el locus 1q21.3 en humanos (Gen ID: 3570). Este gen tiene 8 transcritos (*IL6R-201*, *IL6R-202*, *IL6R-203*, *IL6R-204*, *IL6R-205*, *IL6R-206*, *IL6R-207* y *IL6R-208*), 15 exones y 64108 nucleótidos de longitud. Además, se ha reportado en la literatura con los siguientes nombres alternativos: *IL6Q*, *gp80*, *CD126*, *HIES5*, *IL-6R*, *IL6RA*, *IL6RQ*, *IL-1Ra*, *IL-6RA*, *IL6QTL* y *IL-6R-1*. El gen *IL6R* codifica a ambos receptores de IL-6 (*mIL-6R* y *sIL-6R*) que median la participación antiinflamatoria o proinflamatoria de la IL-6 (Turano et al., 2021). Al respecto, los estudios han asociado a las variantes genéticas del gen *IL6R* con múltiples enfermedades y fenotipos comunes (Zhang et al., 2022).

En este sentido, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) rs2228145 (cromosoma 1:154454494) es una variante de sentido erróneo (missense, en inglés) localizada en el exón 9 del gen *IL6R*.

Este SNP se origina del cambio en la codificación de un nucleótido (Asp358Ala, A/C; rs2228145) en donde el alelo A (Asp358) es el alelo principal y el alelo C (Ala358) es el alelo variante, (Li et al., 2022; Topchieva et al., 2020; Wosiski-Kuhn et al., 2019) (Figura 9). Esta variante ocasiona el reemplazo de la alanina por asparagina en la posición 358 de la secuencia de aminoácidos de la proteína. Después, el proceso de eliminación del ectodominio se ve afectado debido a la modificación del sitio de escisión de la cadena polipeptídica por las proteasas ADAM10 y ADAM17 y por la formación de distintas formas de empalme de ARNm del gen *IL6R* (Topchieva et al., 2020).

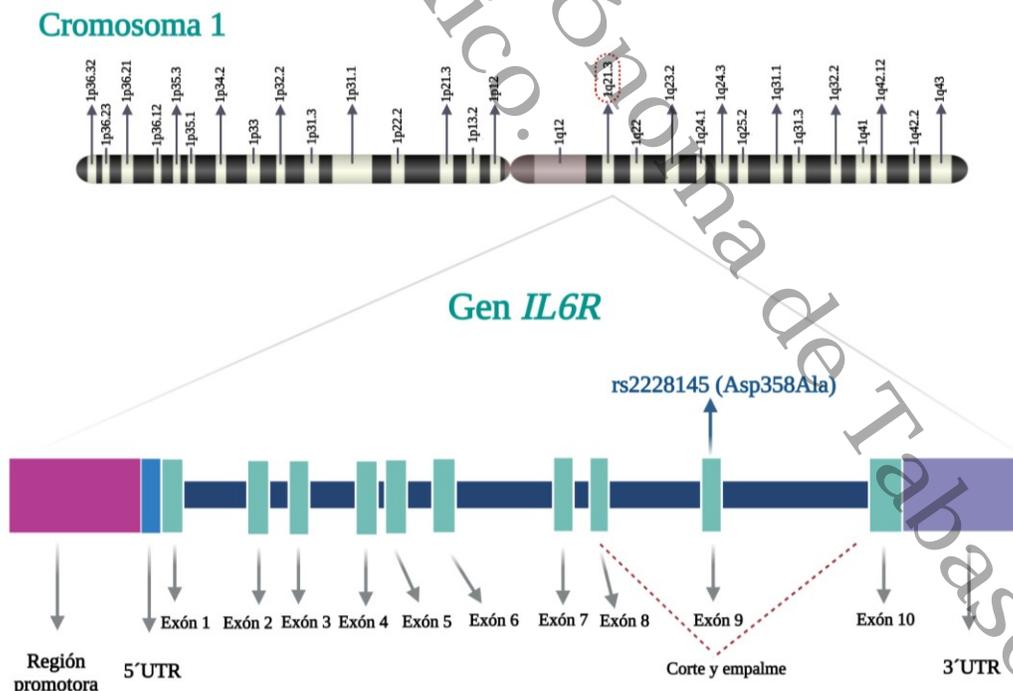


Figura 9. Localización del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R*. Creado con BioRender.com

Polimorfismo rs2228145 y enfermedades mentales

El polimorfismo rs2228145 se ha relacionado con algunas enfermedades mentales. Estudios recientes reportaron la asociación de esta variante con un menor riesgo de psicosis y depresión severa, así como con niveles séricos elevados de IL-6 (Khandaker et al., 2018). De igual forma, este polimorfismo se ha asociado con esquizofrenia en población polaca (Kapelski y Skibinska, 2015). Aunque estos hallazgos son controversiales, debido a que otro estudio realizado también en población polaca no encontró asociación entre el polimorfismo rs2228145 y la esquizofrenia, por lo que se requieren más estudios que validen estos resultados (Kapelski, Skibinska, et al., 2015).

Asimismo, el polimorfismo rs2228145 parece modificar algunos trastornos neurológicos (por ejemplo: la esclerosis lateral amiotrófica) y se ha asociado con un menor rendimiento cognitivo y como factor de riesgo para el Alzheimer (Quillen et al., 2023).

2.7 Letalidad de los intentos de suicidio

Estudios previos describieron cambios biológicos en los que se asoció a los individuos con intentos de suicidio de alta letalidad con una mayor proporción de plaquetas-linfocitos y de volumen plaquetario medio, en comparación con individuos control e individuos con intentos de suicidio de baja letalidad (Aguglia et al., 2021).

Por otra parte, estudios recientes relevan que el aumento de la ideación suicida y la mejor planificación del intento de suicidio se asociaron con la alta letalidad de los

intentos de morir por suicidio, en comparación con quienes tuvieron intentos de baja letalidad (Barker et al., 2022).

La edad también puede ser un factor que impacta en los niveles de letalidad, debido a que los individuos más jóvenes tienen mayor probabilidad de realizar un intento de suicidio de alta letalidad (Doherty et al., 2021). Asimismo, se ha descrito que los adolescentes masculinos que mueren por suicidio, tienen mayor probabilidad de usar métodos letales y una mayor prevalencia de trastornos de conducta que las víctimas femeninas (Ho et al., 2022).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El suicidio es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial con aproximadamente 1 de cada 100 muertes (Kaggwa et al., 2022). En este sentido, la Organización Mundial de la Salud ha planteado como objetivos de trabajo la reducción de estas cifras (Abu Bakar et al., 2023). En México, de acuerdo a las últimas estadísticas reportadas por el INEGI 2022, las tasas de mortalidad por suicidio aumentaron en la población total y por sexo (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022b).

Por cada suicidio concretado, existe una gran cantidad de personas con ideas suicidas graves e intentos de suicidio (Kaggwa et al., 2022). Sin embargo, a la fecha, los intentos de suicidio son menos estudiados que el suicidio concretado, por lo que se requieren más investigaciones enfocadas a la prevención. También, es posible que los factores de riesgo para el suicidio y algunas características poco estudiadas como el nivel de letalidad difieran entre el individuo para decidir terminar con su vida o intentarlo.

Estudios han descrito alteraciones neuroinflamatorias en la conducta suicida (Tamimou et al., 2022). Al respecto, se ha planteado que la IL-6 (con interesantes funciones pleiotrópicas) podría participar en la conducta suicida, debido a que usualmente se encuentra elevada en estos sujetos (Kindler et al., 2022). Sin embargo, existen pocos estudios que determinen los niveles séricos de esta citocina en individuos con intento de morir por suicidio.

Por otra parte, diversos genes y polimorfismos se han asociado con la conducta suicida (Hernández-Díaz et al., 2021; Hernández-Díaz et al., 2022). A propósito, el gen receptor de interleucina 6 (*IL6R*) localizado en el locus 1q21.3 alberga al polimorfismo rs2228145 que se ha implicado en el estudio de algunas enfermedades mentales, no obstante, la evidencia es escasa y los resultados obtenidos son contradictorios (Kapelski y Skibinska, 2015; Kapelski, Skibinska, et al., 2015; Khandaker et al., 2018). Al momento, esta variante genética no ha sido estudiada en individuos con intento de morir por suicidio, por lo que apertura un área de investigación. Debido a lo anterior, es necesario realizar estudios que involucren los niveles séricos de IL-6 contemplando la letalidad del intento, la genética y su posible asociación con el intento de suicidio.

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias entre los niveles séricos de IL-6, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles?

4. JUSTIFICACIÓN

El suicidio es un importante problema de salud a nivel mundial (Yip et al., 2022). Al respecto, el 77% de las muertes por suicidio ocurren en países de bajos y medianos ingresos (Shoib et al., 2022).

La Organización Mundial de la Salud estima que por cada individuo que muere por suicidio, se producen alrededor de 20 intentos (Martinez-Ales et al., 2020). En México, con base en datos obtenidos por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2021), se reportaron 8432 (81.37% hombres y 18.63% mujeres) muertes por suicidio. Además, en los tres últimos informes anuales, los intentos de suicidio han aumentado en los últimos años en ambos sexos, posicionando a los adolescentes y adultos jóvenes como los grupos de edades con mayor riesgo (Valdez-Santiago et al., 2022).

Por otra parte, los múltiples factores de riesgo interactúan mediante relaciones complejas que predisponen al individuo a morir por esta causa e incluso podrían participar con mayor o menor carga en las diferentes etapas de la vida (Fazel et al., 2020). Por consiguiente, es posible que existan diferencias entre los factores de riesgo que intervienen en el individuo para intentar o concretar morir por suicidio. A propósito, los intentos de suicidio constituyen un relevante factor de riesgo que predispone al individuo a morir por esta causa (Rockstroh et al., 2021), debido a ello la importancia de estudiarlos. Asimismo, la letalidad de los intentos, puede ser de utilidad para una mejor comprensión del riesgo futuro de suicidio entre los pacientes

hospitalizados por conductas e ideaciones suicidas (Rojas et al., 2019). Por lo que, es necesario contemplar la letalidad como una variable de interés.

Por otra parte, los factores de riesgo biológicos han sido ampliamente estudiados en la conducta suicida, en particular, las interleucinas (Bokor et al., 2021; Serafini et al., 2020). Al respecto, la IL-6 es una citocina que se encuentra elevada en individuos con conducta suicida (Kindler et al., 2022). Un estudio reportó altos niveles de esta citocina en suero y en plasma y bajos niveles en el líquido cefalorraquídeo en individuos con conducta suicida (González-Castro et al., 2021). Es posible que la IL-6 también podría participar y modificarse en sujetos con intentos de suicidio y ser contemplada como un probable biomarcador enfocado en identificar a individuos de riesgo.

De igual forma, el componente genético se ha abordado en las enfermedades mentales. El gen *IL6R* (receptor de interleucina 6) se localiza en el cromosoma 1 y se ha asociado con la depresión y la psicosis, en particular con la variante genética rs2228145 (A > C) de este gen (Khandaker et al., 2018). No obstante, pocos hallazgos previos han asociado a este gen con la conducta suicida (Rengasamy et al., 2020). En efecto, el intento de suicidio ha sido poco estudiado desde esta perspectiva y se requieren más estudios para conocer la posible participación del polimorfismo rs2228145. Por tal motivo, el objetivo fue determinar los niveles séricos de IL-6, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles.

5. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar los niveles séricos de IL-6, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Objetivos Específicos

Analizar las características sociodemográficas, clínicas y antropométricas de los individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Determinar los niveles séricos de IL-6 en individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Evaluar la letalidad del intento de suicidio mediante la escala Columbia en individuos con intento de morir por suicidio.

Comparar los niveles séricos de IL-6 y el nivel de letalidad en individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Determinar y comparar la distribución alélica y genotípica del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Comparar la distribución alélica y genotípica del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* con los niveles séricos de IL-6 en individuos con intento de morir por suicidio.

6. HIPÓTESIS

Existen diferencias entre los niveles séricos de IL-6, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

7. METODOLOGÍA

7.1 Diseño del estudio: estudio de casos y controles, observacional y analítico

(Figura 10).



Figura 10. Diseño metodológico del estudio.

7.2 Población de estudio: sujetos mexicanos con intento de morir por suicidio provenientes de las siguientes instituciones: a) Hospital de Alta Especialidad "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez", b) Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental Villahermosa y c) Hospital General de Comalcalco "Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal".

7.3 Muestra: se estudiaron 18 pacientes con intento de morir por suicidio (casos) y 61 sujetos sin intento de morir por suicidio como grupo de comparación (controles). El muestreo se realizó en una fase transversal, durante el periodo de enero a diciembre del 2020.

7.4 Criterios de inclusión y exclusión: los siguientes criterios se establecieron para determinar los grupos de estudio (casos y controles).

Criterios de inclusión del grupo control:

- a) Sujetos sin enfermedades psiquiátricas (evaluados por un especialista en psiquiatría).
- b) Sujetos sin antecedentes de intento de morir por suicidio.
- c) Ambos sexos.
- d) Mayores de edad (≥ 18 años).
- e) Individuos provenientes del banco de sangre (captados como donadores voluntarios de sangre) de los hospitales participantes.

Criterios de inclusión del grupo de casos:

- a) Individuos con intento de morir por suicidio (evaluados por un especialista en psiquiatría).
- b) Mayores de edad (≥ 18 años).
- c) Ambos sexos.
- d) Sujetos evaluados por la escala de Columbia (C-SSRS, por sus siglas en inglés).
- e) Sujetos captados de los servicios de urgencia de las instituciones participantes.

Criterios de exclusión de ambos grupos:

- a) Individuos con enfermedades inflamatorias.
- b) Menores de edad (<18 años).
- c) Sujetos que no aceptaron firmar el consentimiento informado.
- d) Sujetos sin toma de muestra sanguínea.

7.5 Operacionalización de las variables

Las variables de estudio son de tipo dependientes e independientes. Las variables dependientes son las siguientes: intento de suicidio, niveles séricos de IL-6, letalidad y polimorfismo rs2228145. Todas las demás variables incluidas son de tipo independientes. En la Tabla 1 se muestra la operacionalización de las variables de estudio.

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

Variable	Operacionalización	Clasificación	Medida	Instrumento
Sexo	Condición biológica masculina o femenina	Cualitativa	Dicotómica	Hombre/ Mujer
Estado civil	Situación de convivencia administrativamente reconocida	Cualitativa	Nominal	Soltero/ Casado/ Viudo
Ocupación	Clase o tipo de trabajo desarrollado, con especificación del puesto de trabajo desempeñado	Cualitativa	Nominal	Desempleado/ Ama de casa/ Estudiante/ Empleado de medio tiempo/ Empleado de tiempo completo
Edad	Tiempo que ha vivido una persona hasta el momento del estudio	Cuantitativa	Continua	Años
Años de escolaridad	Tiempo de estudio escolar total del participante	Cuantitativa	Continua	Años
Consumo de alcohol	Consumo de bebidas alcohólicas en la actualidad	Cualitativa	Dicotómica	Presencia/ausencia
Consumo de cigarro	Consumo de nicotina en la actualidad	Cualitativa	Dicotómica	Presencia/ausencia
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
Talla	Medida de una persona desde los pies a la cabeza	Cuantitativa	Continua	Metros
Índice de masa corporal	Peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros	Cuantitativa	Continua	Peso(kg)/estatura(m ²)

Tabla 1 (continuación)

Niveles séricos de IL-6	Cantidad de IL-6 en suero en los participantes al momento del estudio	Cuantitativa	Continua	pg/mL
Polimorfismo rs2228145	Variante genética del gen <i>IL6R</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presencia/ausencia
Letalidad	Nivel de letalidad/grado de severidad del intento de morir por suicidio	Cualitativa	Nominal	Escala de Columbia
Letalidad 0	Daño físico leve	Cualitativa	Nominal	Escala de Columbia
Letalidad 2	Daño físico moderado	Cualitativa	Nominal	Escala de Columbia
Intento de morir por suicidio	Acto con intención de provocar la muerte, pero que finalmente no resulta mortal	Cualitativa	Dicotómica	Escala de Columbia

7.6 Instrumentos

Entrevista sociodemográfica

Los datos sociodemográficos (edad, estado civil, ocupación, etc.) y clínicos (consumo de alcohol y tabaco) de los participantes, se obtuvieron a través de cuestionarios estandarizados y entrevistas realizadas de forma directa, cuidando la integridad y confidencialidad de los datos, en particular, de quienes refirieron intento de morir por suicidio.

Medidas antropométricas

La talla se midió con un estadímetro mecánico de pared Seca 222 (Hamburgo, Alemania) y el peso se obtuvo con una báscula calibrada. El Índice de Masa Corporal (IMC) o Índice de Quetelet se calculó mediante la fórmula estandarizada: peso (kg)/talla (m²) (Nadeem et al., 2018).

Evaluación del intento de morir por suicidio

El diagnóstico y la evaluación de los individuos con intento de morir por suicidio se realizaron por médicos especialistas en psiquiatría. Posteriormente, se les aplicó la

escala Columbia (Escala de clasificación de gravedad de riesgo suicida de Columbia, C-SSRS, por sus siglas en inglés).

La C-SSRS es un instrumento confiable, validado en el idioma español y en diversas poblaciones, que se utiliza en entornos de investigación y en la práctica clínica diaria para evaluar la conducta y severidad de la ideación suicida (Al-Halabí et al., 2016; Salvi, 2019). Esta escala tiene el 95% de sensibilidad y 95% de especificidad para el uso en pacientes ambulatorios con trastornos mentales graves (Viguera et al., 2015).

La C-SSRS es recomendada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y se utiliza por los centros para el control y la prevención de enfermedades para estratificar y definir el comportamiento suicida (Salvi, 2019; Viguera et al., 2015).

La escala Columbia se divide en 4 subescalas (Posner et al., 2011):

- 1. Severidad de la ideación (subescala de severidad):** contiene 5 ítems en una escala ordinal del 1 al 5 y se interpreta que, a mayor puntaje, mayor severidad.
- 2. Intensidad de la ideación (subescala de intensidad):** consiste en una escala ordinal de 5 ítems que evalúa la frecuencia, duración, controlabilidad, elementos disuasorios y razón para la ideación.
- 3. Subescala de comportamiento:** consiste en una escala nominal que incluye intentos reales, intentos interrumpidos, comportamiento preparatorio y conducta autolesiva no suicida.

4. Subescala de letalidad: consiste en una escala ordinal con dos clasificaciones para los sujetos de estudio, la letalidad real y potencial.

Evaluación de la letalidad del intento de morir por suicidio

Para evaluar la letalidad del intento de morir por suicidio se utilizó la cuarta sección de la escala de Columbia (Escala de clasificación de gravedad de riesgo suicida de Columbia, C-SSRS, por sus siglas en inglés) correspondiente a la subescala de letalidad. Esta subescala evalúa a la letalidad real mediante una escala ordinal de 6 puntos y clasifica a los sujetos como letalidad potencial cuando la letalidad real es igual a cero. Si la letalidad real es igual a cero, evalúa a los sujetos mediante una escala ordinal de 3 puntos.

En este estudio, los individuos incluidos en el grupo de casos corresponden a intentos de suicidio reales de acuerdo a la clasificación previamente descrita. Además, se consideraron los siguientes dos parámetros para clasificar a los participantes con letalidad real.

- **Letalidad 0:** individuos con daño físico leve (por ejemplo, sujetos con rasguños superficiales).
- **Letalidad 2:** individuos con daño físico moderado (por ejemplo, sujetos que necesitaron atención médica, conscientes pero somnolientos, poca respuesta, sangrado de conducto sanguíneo principal, quemaduras de segundo grado).

Obtención de muestra sanguínea

Se extrajo sangre periférica de cada individuo en tubos Vacutainer con EDTA como anticoagulante y tubos sin anticoagulante. Después, el suero se separó mediante centrifugación (3000 rpm durante 10 minutos). Las alícuotas se almacenaron a una temperatura de -80°C para la obtención de los resultados de este estudio y los tubos con EDTA se utilizaron para obtención de ADN.

Determinación de Interleucina 6

Los niveles de interleucina 6 se midieron mediante la técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, por sus siglas en inglés) utilizando el IL-6 Human ELISA Kit (96 Tests, Catálogo #BMS213-2, Invitrogen, Vienna, Austria) de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Extracción y cuantificación del ADN

El ADN genómico se obtuvo mediante el kit comercial (DNA Blood Mini kit, QIAGEN, Hilden, Alemania). Posteriormente, la integridad del ADN se verificó en geles de agarosa al 1% teñidos con bromuro de etidio. La cuantificación del ADN se realizó en el Nanodrop ND-1000 Spectrophotometer (ThermoFisher), utilizando una longitud de onda de lectura de 280 nm. Las muestras con índice de pureza de A260/A280 de 1.8 se consideraron como ADN puro (Figura 11).

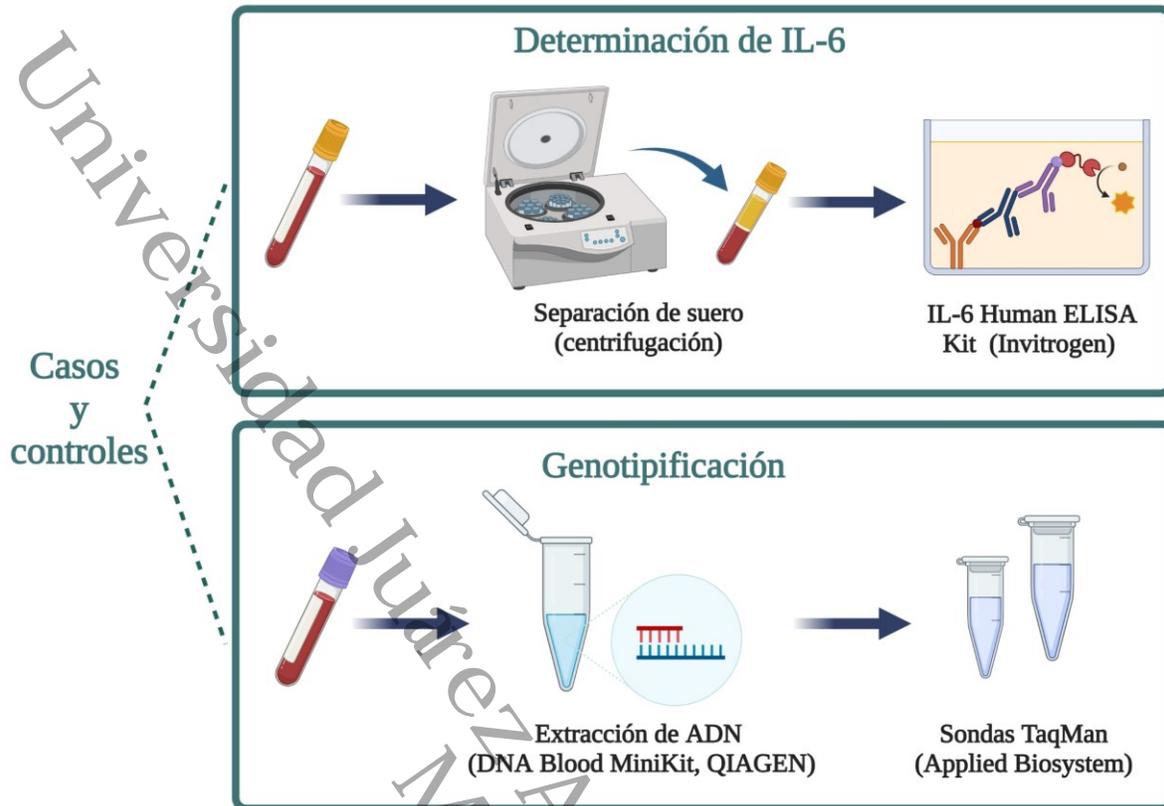


Figura 11. Esquema de flujo experimental. Creado con BioRender.com

Sitio polimórfico para análisis

El polimorfismo de estudio para este proyecto se incluyó con base en reportes previos descritos en la literatura sobre la variante rs2228145 del gen *IL6R* y su asociación con enfermedades mentales (Karcioğlu Batur et al., 2022; Khandaker et al., 2018). Posteriormente, se realizó una búsqueda del SNP en los siguientes bases: NCBI, Ensembl genome browser 108, SNPinfo Web Server y 1000 Genomes para conocer las características, ubicación y frecuencias reportadas del polimorfismo en la población mundial. Para este estudio, se consideró una frecuencia del alelo menor (MAF del inglés, Minor Allele Frequency) mayor al 5%. En la Tabla 2 se muestran las características del polimorfismo de estudio.

Tabla 2. Localización y características del polimorfismo de estudio.

Gen	Localización	SNP	Tipo
<i>IL6R</i>	Cromosoma 1	rs2228145	Cambio de sentido
Sonda (Applied Biosystems)			
AGTTGGCAGATGCCCTGGGGCAGGC[A/G]CCATGCAGAACACACAGAAGTGGGG			

*Nota: el rs representa el ID-db SNP (número de identificación en la base de datos del Centro Nacional de la Información en Biotecnología www.ncbi.nlm.nih.gov).

Genotipificación: Determinación del sitio polimórfico

La determinación del polimorfismo se realizó empleando sondas TaqMan en un equipo de PCR en tiempo real. Las sondas fueron sintetizadas por la compañía Applied Biosystems. Los alelos se asignaron utilizando un programa de discriminación alélica incluido en los equipos de PCR en tiempo real.

Preparación de las placas de PCR para discriminación alélica

Para la discriminación alélica se diluyó el ADN de los sujetos con intento de morir por suicidio y controles a una concentración de 10 ng/uL con agua libre de DNAsas. Seguidamente, en la placa de 96 pozos se colocaron 4 uL del ADN de sujetos de estudio y controles ocupando 90 pozos. Los 6 pozos restantes se utilizaron para 3 controles positivos y 3 controles negativos. Posteriormente, se agregaron 6 uL del mix de amplificación que contenía el primer específico del SNP a la placa preparada con el ADN.

7.7 Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media \pm DE (desviación estándar) o n y porcentaje. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) y un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. La comparación entre las características de los grupos de casos y controles se realizó mediante la prueba paramétrica t de Student (distribución normal) para variables cuantitativas o chi cuadrada (χ^2) para variables cualitativas. Además, se determinó la asociación entre los niveles de IL-6 y la letalidad del intento de suicidio. Las comparaciones entre grupos se realizaron a través de un ANOVA seguido de la prueba post hoc de Bonferroni. El nivel de significancia estadística se fijó en $p < 0.016$ ($P_{\text{corregida}} 0.05/3$).

Las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo rs2228145 se obtuvieron por conteo directo. La prueba de χ^2 se utilizó para analizar el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE, por sus siglas en inglés) en los grupos de estudios. Las diferencias en las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* entre el grupo de intento de suicidio y el grupo control fueron comparadas mediante chi-cuadrada. Además, se realizó un ANOVA de una vía con corrección de Bonferroni para evaluar la asociación entre los genotipos (AA, AC y CC) del polimorfismo rs2228145 y los niveles séricos de IL-6 en los grupos de estudio.

7.8 Consideraciones éticas y legales

El estudio se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y el Comité de Ética del Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental (Número de registro: HRAESM/DG/UWI/351/2022) ubicado en el estado de Tabasco. La participación de los sujetos incluidos en el estudio fue voluntaria y todos firmaron el consentimiento informado después de recibir una explicación verbal y escrita del proyecto. Es importante mencionar que, debido a la sensibilidad del tema en estudio, la confidencialidad de los datos y los propósitos de la investigación fueron abordados a detalle con los participantes. De igual forma, las entrevistas se realizaron bajo un ambiente de seguridad y respeto, evitando la discriminación y considerando el impacto emocional o psicológico que podría implicar el recordar un intento de morir por suicidio. Para finalizar, las personas identificadas de riesgo, fueron dirigidas a áreas de atención especializadas.

8. RESULTADOS

8.1 Características sociodemográficas de los individuos con intento de morir por suicidio y controles

El estudio incluyó un total de 79 participantes mexicanos (grupos de estudio): 18 individuos con intento de morir por suicidio (casos) y 61 individuos del grupo de comparación (controles). Las características sociodemográficas de los grupos de estudio se muestran en la Tabla 3. En la muestra total, la mayoría de los participantes fueron hombres $n= 46$ (58.2%) y de estado civil casado $n= 40$ (50.6%). Además, la edad promedio fue de 42.0 ± 12.30 años y 9.60 ± 4.15 años de escolaridad.

Tabla 3. Características sociodemográficas de los individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Características	Total n= 79	Grupo control n= 61	Individuos con intento de morir por suicidio n= 18	χ^2 , p
<i>Sexo</i>				
Hombre	46 (58.2)	42 (68.9)	4 (22.2)	12.42, 0.001
Mujer	33 (41.8)	19 (31.1)	14 (77.8)	
<i>Estado civil</i>				
Soltero	34 (43.0)	25 (41.0)	9 (50)	0.46, 0.79
Casado	40 (50.6)	32 (52.5)	8 (44.4)	
Viudo	5 (6.3)	4 (6.6)	1 (5.6)	
<i>Ocupación</i>				
Desempleado	16 (20.3)	13 (21.3)	3 (16.7)	1.92, 0.75
Labores del hogar	25 (31.6)	18 (29.5)	7 (38.9)	
Estudiante	2 (2.5)	1 (1.6)	1 (5.6)	
Empleo de medio tiempo	12 (15.2)	9 (14.8)	3 (16.7)	
Empleo de tiempo completo	24 (30.4)	20 (32.8)	4 (22.2)	

Tabla 3 (continuación)

<i>Edad</i>	42.0 ± 12.30	43.62 ± 12.13	36.63 ± 11.64	-2.21, 0.03
<i>Años de escolaridad</i>	9.60 ± 4.15	9.14 ± 3.74	11.16 ± 5.12	1.553, 0.13

Los datos son expresados como medias ± desviación estándar o n y porcentaje. La significancia estadística está marcada en negritas.

8.2 Características clínicas y antropométricas de los individuos con intento de morir por suicidio y controles

En la Tabla 4 se observan las características clínicas y antropométricas de los grupos de estudio. Con respecto a las características clínicas, el n= 45 (57%) del total de los participantes no consumió alcohol, ni cigarro n= 70 (88.6%). Asimismo, la talla fue mayor en el grupo de casos (164.37 ± 19.69) en comparación con el grupo control (158.61 ± 6.92).

Tabla 4. Características clínicas y antropométricas de los individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Características	Total n= 79	Grupo control n= 61	Individuos con intento de morir por suicidio n= 18	x ² , p
Características clínicas				
<i>Consumo de alcohol</i>				
Sí	34 (43.0)	27 (44.3)	7 (38.9)	x ² = 0.16, p= 0.79
No	45 (57.0)	34 (55.7)	11 (61.1)	
<i>Consumo de cigarro</i>				
Sí	9 (11.4)	6 (9.8)	3 (16.7)	x ² = 0.64, p= 0.41
No	70 (88.6)	55 (90.2)	15 (83.3)	
Mediciones Antropométricas				
<i>Peso (Kg)</i>	79.94 ± 16.58	81.48 ± 17.05	74.72 ± 14.07	t= -1.70, p= 0.09
<i>Talla (cm)</i>	163.06 ± 9.41	158.61 ± 6.92	164.37 ± 19.69	t= -2.813, p= 0.0

Tabla 4 (continuación)

Índice de masa corporal (Kg/m ²)	29.93 ± 5.03	30.02 ± 5.07	29.61 ± 5.03	t= -0.30, p= 0.76
--	--------------	--------------	--------------	-------------------

Los datos son expresados como medias ± desviación estándar o n y porcentaje. La significancia estadística está marcada en negritas.

8.3 Niveles séricos de IL-6 de individuos con intento de morir por suicidio y controles

En la Figura 12 se muestran los niveles séricos de IL-6 de ambos grupos de estudio. El grupo de individuos con intento de morir por suicidio mostró niveles elevados de IL-6 (1.61 ± 0.55 pg/mL) cuando se comparó con el grupo control (1.04 ± 0.34 pg/mL), ($t = 4.075$, $p = 0.001$).

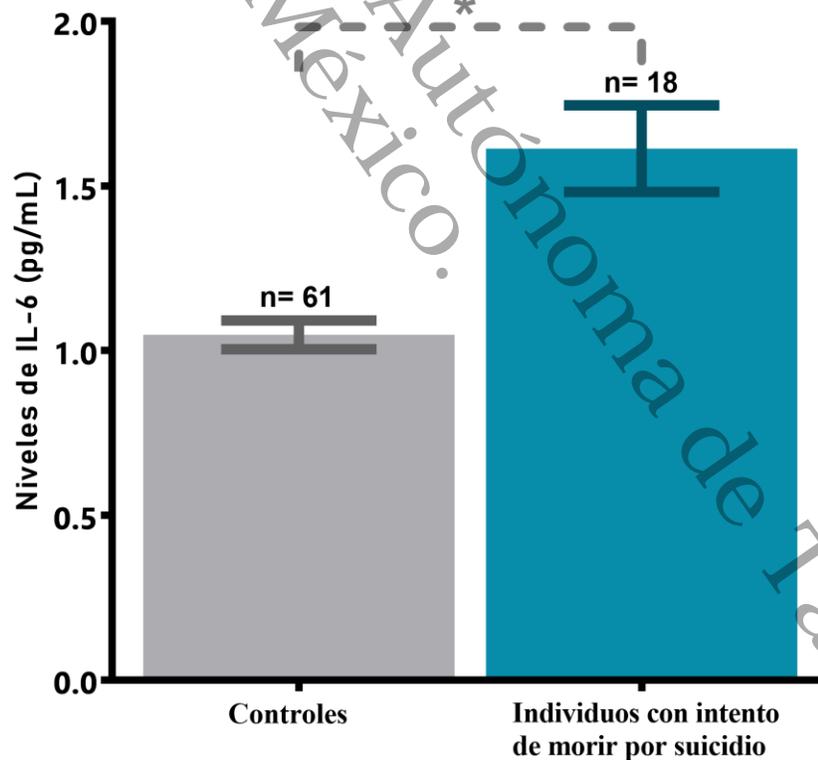


Figura 12. Niveles séricos de IL-6 en individuos con intento de morir por suicidio y controles. *Significancia estadística. La línea punteada representa la comparación entre grupos.

8.4 Niveles séricos de IL-6 y letalidad del intento de morir por suicidio en el grupo de casos

En la Figura 13 se muestran los resultados de la letalidad del intento de morir por suicidio en el grupo de casos (n= 18). Todos corresponden a intentos de suicidio reales de acuerdo a la clasificación de letalidad de la escala Columbia (C-SSRS, por sus siglas en inglés). El 61.11% tuvo letalidad 0 (daño físico leve) y el 38.89% letalidad 2 (daño físico moderado).

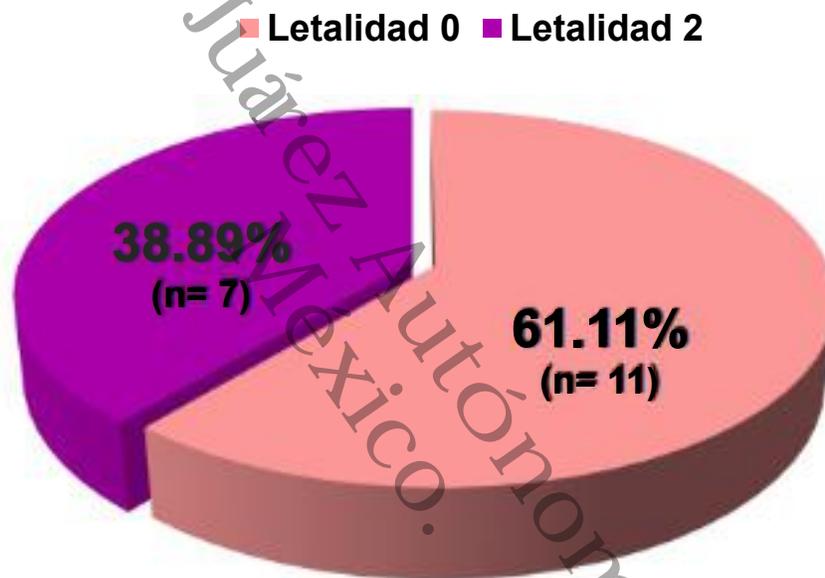


Figura 13. Letalidad en individuos con intento de morir por suicidio de acuerdo a la escala C-SSRS.

Además, se determinaron los niveles séricos de IL-6 en el grupo de casos de acuerdo al grado de letalidad (0 y 2) y en el grupo control. Los resultados fueron los siguientes: 1.56 ± 0.63 pg/mL para individuos con letalidad 0, 1.68 ± 0.43 pg/mL para individuos con letalidad 2 y 1.04 ± 0.34 pg/mL para el grupo control. Posteriormente, en un análisis post hoc se realizaron comparaciones múltiples entre

los grupos de estudio. Los resultados mostraron diferencias significativas entre el grupo de letalidad 0 y el grupo control (DM= -0.517, $p= 0.001$). También, se observaron diferencias entre el grupo de letalidad 2 y el grupo control (DM= -0.641, $p= 0.000$) (Figura 14). Sin embargo, no se observó significancia estadística al comparar los grupos de letalidad 0 y letalidad 2.

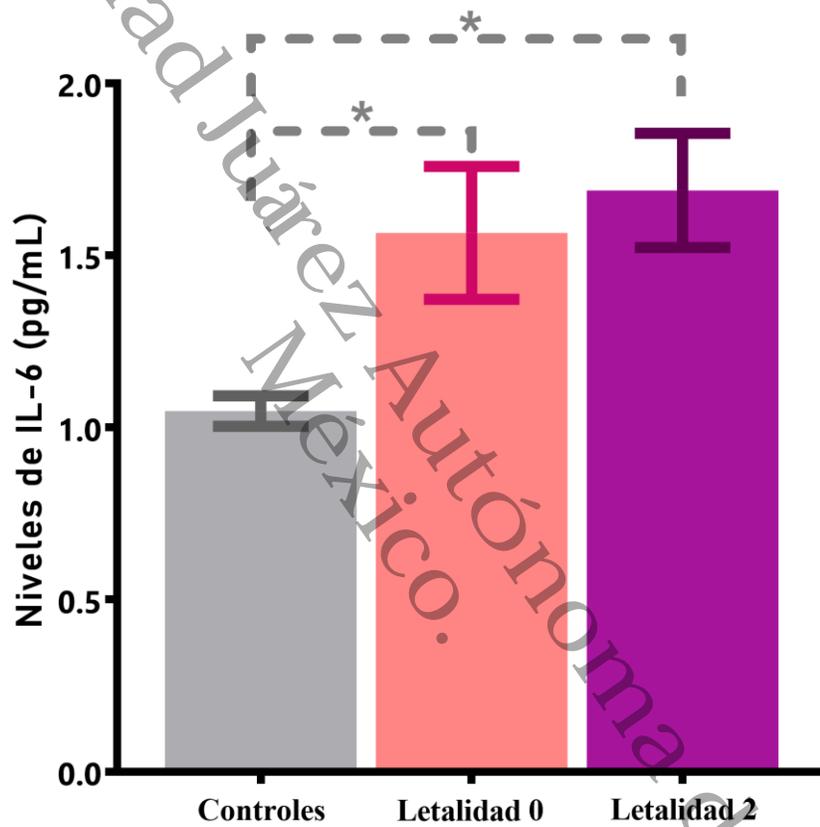


Figura 14. Niveles de IL-6 en la letalidad del intento de morir por suicidio y controles. *Significancia estadística. Las líneas punteadas representan las comparaciones significativas entre grupos.

8.5 Distribución alélica y genotípica del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles

El siguiente objetivo de estudio fue evaluar el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en los individuos con intento de morir por suicidio y en controles. La variante genética estaba en equilibrio de Hardy-Weinberg en toda la muestra ($p > 0.05$).

En la Tabla 5 se muestran las distribuciones alélicas y genotípicas del sitio polimórfico rs2228145 del gen *IL6R* de ambos grupos de estudio. Además, se realizó un análisis para comparar ambas distribuciones con el polimorfismo. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5. Distribuciones alélicas y genotípicas del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Polimorfismo rs2228145						
Genotipos/Alelos	Grupo control		Intento de morir por suicidio		χ^2	P
	(n= 61)		(n= 18)			
<i>Genotipos</i>	N	%	n	%		
AA	13	21.31	5	27.78	3.09	0.21
AC	40	65.57	8	44.44		
CC	8	13.11	5	27.78		
<i>Alelos</i>						
A	66	54.0	18	50	0.18	0.66
C	56	46.0	18	50		

Los resultados se muestran como n y porcentaje.

8.6 Niveles séricos de IL-6 por genotipos en individuos con intento de morir por suicidio y controles

En la Figura 15 se muestran los niveles séricos de IL-6 de acuerdo a los genotipos del polimorfismo *rs2228145* (AA, AC y CC) en individuos con intento de morir por suicidio y controles. También, se realizó un análisis post hoc para comparar los niveles séricos de IL-6 por genotipos en ambos grupos de estudio. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en el genotipo CC cuando se compararon los individuos con intento de morir por suicidio y los controles (DM= -0.77, $p= 0.001$). Por otra parte, no se observaron diferencias entre los genotipos AA (DM= -0.75, $p= >0.05$) y AC (DM= -0.39, $p= >0.05$) en ambos grupos de estudio.

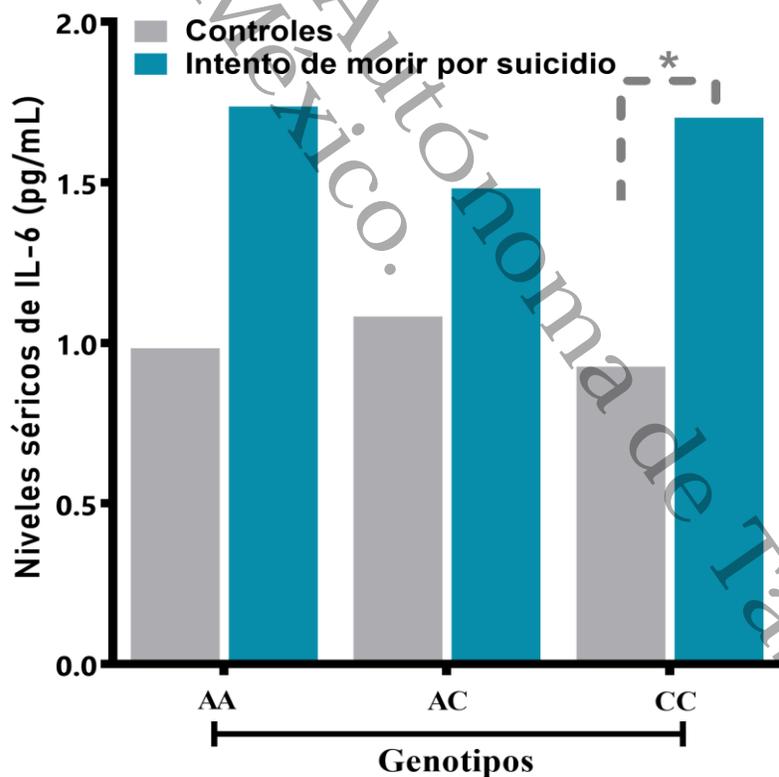


Figura 15. Niveles séricos de IL-6 por genotipos en los individuos con intento de morir por suicidio y controles.

9. DISCUSIÓN

9.1 Participación de la IL-6 en el intento de morir por suicidio y el grado de letalidad

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina pleiotrópica que participa en diversas funciones biológicas en el sistema nervioso central (SNC), por ejemplo: en la neurogénesis, en la respuesta al estrés y como mediador neuroinflamatorio (Simon et al., 2021; Trautz et al., 2019). También, esta preponderante molécula se relaciona con el control de rasgos conductuales, algunas enfermedades mentales y recientemente, con la conducta suicida (Eftekharian et al., 2018; Khandaker et al., 2018; Voorhees et al., 2013).

En este sentido, se han propuesto genes de interés posiblemente asociados a la conducta suicida. Al respecto, el aumento o la desregulación de la expresión del gen *IL6R* contribuye significativamente al desarrollo y la patogenia de diversas enfermedades, incluidas las mentales (Khandaker et al., 2018; Yao et al., 2014). En consecuencia, en este estudio se determinaron los niveles séricos de IL-6 en los individuos con intento de morir por suicidio (casos) y se compararon con un grupo control. Asimismo, se evaluó si los niveles séricos de IL-6 aumentan de acuerdo con el nivel de letalidad del intento de suicidio. Para finalizar, se evaluó la asociación entre el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* con el intento de morir por suicidio y con los niveles séricos de IL-6.

Primero, se observó que los niveles séricos de IL-6 fueron mayores en el grupo de casos en comparación con el grupo control. Este resultado está en línea con

hallazgos previos descritos en otras poblaciones (Fernández-Sevillano et al., 2021). Un meta-análisis informó que los niveles séricos de IL-6 están elevados en individuos con comportamiento suicida (González-Castro et al., 2021). De igual forma, los niveles elevados de IL-6 se han relacionado con un mal pronóstico y una evolución poco favorable en pacientes con depresión (Choi et al., 2022; Eftekharian et al., 2018; Erta et al., 2015). Hasta el momento, la participación de la IL-6 en la conducta suicida no se ha elucidado por completo. No obstante, un posible mecanismo hipotético, es que, la elevación de los niveles séricos de IL-6 podría aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE). En consecuencia, podría ocasionar la sobreactivación de la microglia (células gliales) y los astrocitos (estructuras clave en la modulación de áreas del cerebro implicadas en la regulación del estado de ánimo) y la afectación de neuronas, produciendo cambios en la materia gris (Guo et al., 2023; Turano et al., 2021). Además, se sugiere que la inflamación continua podría disminuir los niveles cerebrales de importantes neurotransmisores que desempeñan un papel preponderante en la conducta, por ejemplo: la serotonina, la noradrenalina y la dopamina; así como promover la hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA, por sus siglas; eje involucrado de forma directa en la depresión) y la excitotoxicidad (muerte neuronal producida por la hiperactivación de los receptores de un neurotransmisor) causada por el aumento de los niveles de glutamato. En consecuencia, la suma de todos los factores mencionados, podrían ocasionar deterioro de la plasticidad cerebral (el cerebro tiene la capacidad de modificarse como respuesta a cambios extrínsecos o intrínsecos) y un estado de neuroinflamación que impactaría en la conducta de los individuos (Figura 16) (Turano et al., 2021).

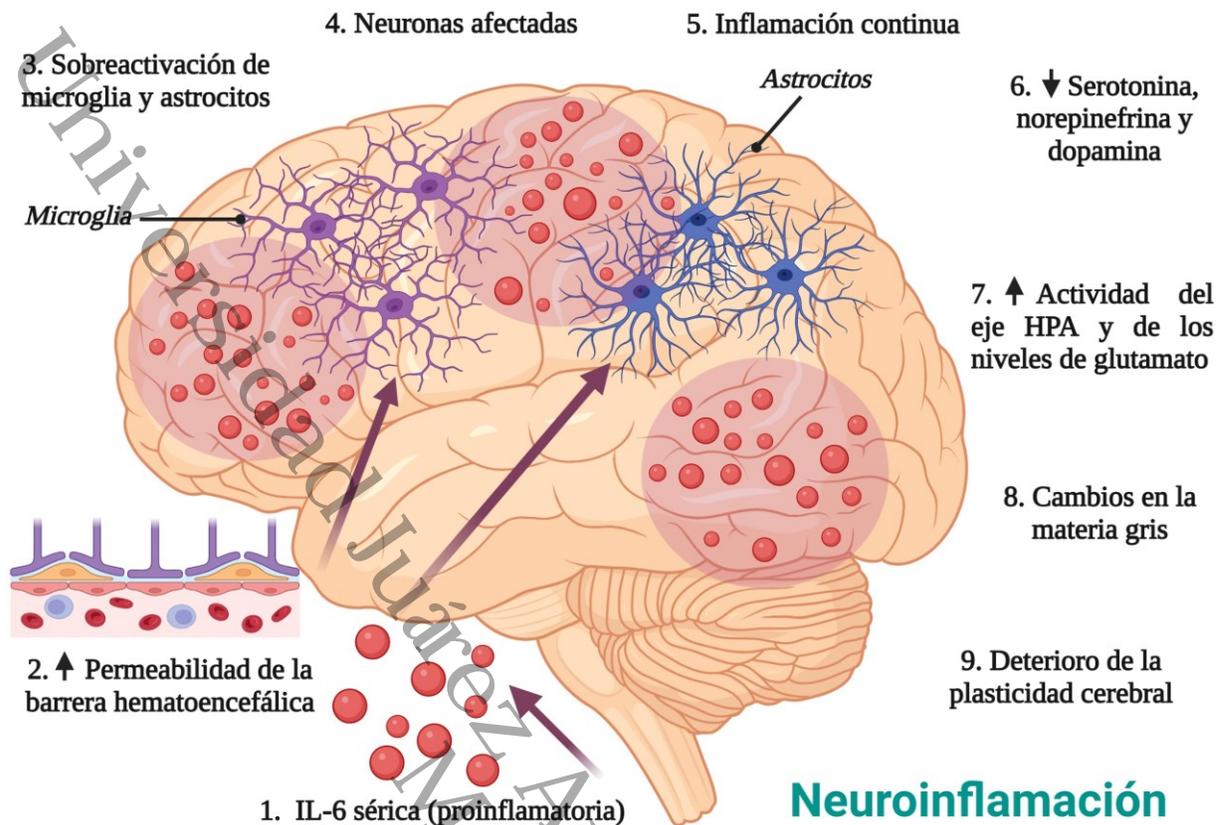


Figura 16. Posible mecanismo hipotético de la participación de la IL-6 sérica en el intento de morir por suicidio. Tomado y modificado de (Turano et al., 2021). Creado con BioRender.com

Por otra parte, contemplar el grado de letalidad en la investigación de la fisiopatología y neurobiología del intento de morir por suicidio, podría ser un indicador de eventos consumados posteriores. La letalidad de los intentos de suicidio puede permitir identificar y referir a los pacientes a áreas de atención especializada de manera temprana y oportuna (Prabhakar et al., 2021; Sher, 2022).

En este sentido, reportes anteriores evaluaron la letalidad del intento de suicidio (Kim et al., 2020) mediante la escala Columbia (C-SSRS, por sus siglas en inglés). Con base en lo anterior, en el presente estudio se midió la letalidad del intento de morir por suicidio en el grupo de casos. Los resultados mostraron diferencias significativas cuando se compararon: a) el grupo de letalidad 0 (leve) con el grupo

control y b) el grupo con letalidad 2 (moderada) con el grupo control. Estos hallazgos muestran que, en los participantes de este estudio, el nivel de interleucina 6 aumentó en la letalidad del intento de morir por suicidio. Una posible explicación de estos resultados es que los individuos que llevan a cabo un intento de suicidio con cierto grado de letalidad pueden presentar mayores grados de impulsividad, agresión y excitación, que en conjunto con otros factores (por ejemplo, alguna enfermedad mental o adicción) ocasionan respuestas exacerbadas al estrés o al estímulo relacionado (Beach et al., 2022; Swann et al., 2020). De este modo, la exposición a eventos traumáticos y estrés postraumático pueden causar efectos adversos en las funciones fisiológicas del cuerpo humano y repercutir en la respuesta inflamatoria (Basedow et al., 2020; Solomon, 2020; Sun et al., 2021). Por ejemplo, un estudio encontró que los altos niveles de IL-6 plasmática se asociaron significativamente con la impulsividad (característica asociada con la letalidad del intento de suicidio) (Isung et al., 2014). De igual forma, se ha descrito que el estrés postraumático conlleva a niveles inflamatorios crónicos elevados e incluso, un proceso inflamatorio elevado previo al trauma, puede predecir un peor estado de salud mental posterior a la exposición al evento (Schrock et al., 2021). También, los altos niveles de angustia psicológica ocasionados por la exposición al trauma se asociaron con una inflamación elevada, por lo que, se considera una vía biológica potencial en la que un proceso mental puede impactar en el desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con procesos inflamatorios (Lawn et al., 2022). De esta manera, la inflamación en individuos predispuestos podría influenciar a los individuos a la conducta suicida (A. Aguglia et al., 2022). Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa los niveles de IL-6 de acuerdo al

nivel de letalidad de los individuos con intento de morir por suicidio. Sin embargo, estudios previos han propuesto otros fluidos como biomarcadores en el estudio de la conducta suicida. Por ejemplo, un estudio previo sugirió a la proteína C reactiva como biomarcador periférico relacionado con los grados de letalidad del suicidio (Andrea Aguglia et al., 2022). Otro estudio asoció mediciones bioquímicas como el colesterol total, el colesterol LDL, HDL-c y los triglicéridos elevados con la letalidad de los intentos de suicidio (Aguglia et al., 2019). De igual forma, la proporción de plaquetas a linfocitos y el volumen plaquetario medio se asociaron con intentos de suicidio de alta letalidad (Aguglia et al., 2021). Al respecto, los resultados de este estudio sugieren que los niveles séricos de IL-6 se modifican en la letalidad del intento de suicidio. De esta manera, la IL-6 podría sugerirse como un posible biomarcador en los individuos de riesgo de morir por suicidio (Musilova et al., 2020).

9.2 Participación del polimorfismo rs22282145 en el intento de morir por suicidio y en los niveles séricos de IL-6

Los avances neurobiológicos sostienen la importancia de abordar la patogénesis de la conducta suicida integrando el componente genético, debido a que el riesgo de intento de morir por suicidio es 5 veces mayor en sujetos con padres con antecedentes positivos de estos eventos (DiBlasi et al., 2021; Kootbodien et al., 2023).

De esta manera, en este estudio se contempló la genética a través de la evaluación del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) Asp358A rs22282145 A>C (anteriormente conocido como rs8192284) (F. Hamilton et al.,

2023). Esta variante genética localizada en el gen *IL6R* (que codifica a ambos receptores de IL-6) se implicó con el efecto directo de la expresión de este gen (Khandaker et al., 2018; Strafella et al., 2020). Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas. Esto podría deberse a que, en comparación con otros estudios, el número de participantes es menor; sin embargo, es relevante comenzar a realizar estudios exploratorios como el presente en variantes genéticas poco estudiadas. Además, es posible que, debido al componente multifactorial del intento de suicidio, otros polimorfismos, genes o marcadores hipotéticos participen en conjunto.

Finalmente, se compararon los genotipos del polimorfismo rs2228145 (AA, AC y CC) del gen *IL6R* de acuerdo a los niveles séricos de IL-6 de ambos grupos de estudio. Los resultados mostraron diferencias significativas en el genotipo CC, lo que sugiere que los niveles séricos de IL-6 se encuentran elevados en los individuos portadores de este genotipo. Estos hallazgos están en línea con otros estudios que reportaron niveles elevados de IL-6 en sujetos portadores del genotipo CC en comparación con otros genotipos (Cavieres et al., 2019; Karcioğlu Batur et al., 2022; Rafiq et al., 2007; Topchieva et al., 2018).

Hasta el momento, se desconoce la participación del polimorfismo rs2228145 en el aumento de los niveles de IL-6 en individuos con intentos de morir por suicidio. Sin embargo, un posible mecanismo hipotético podría involucrar la participación del receptor soluble (codificado por el gen *IL6R*) en las vías de señalización y en la bioactividad de la IL-6. Estudios describieron que el alelo C del SNP rs2228145 está fuertemente asociado con elevadas concentraciones circulantes del receptor

soluble (sIL-6R) de IL-6 (Ferreira et al., 2013; Garbers et al., 2018). En este sentido, el alelo C (rs2228145) del gen *IL6R* impacta en un sitio adyacente al sitio de escisión de ADAM-10/ADAM-17 en mL-6R y origina el cambio de aspartato por alanina en la posición 358, que aumenta la susceptibilidad de mL-6R a estas proteasas (Garbers et al., 2018; Nash et al., 2023). El aumento de la liberación del IL6-R (receptor de IL-6) por las metaloproteasas origina una mayor cantidad de sIL-6R (receptor soluble de IL-6) que podría unirse a la IL-6 libre y desencadenar el aumento de la señalización trans (proinflamatoria), que mediante vías de señalización como la Janus-quinasas-transductores de la señal y activadores de la transcripción (JAK/STAT) y la vía fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), podría impactar en células distales como los astrocitos, las neuronas, los oligodendrocitos y las células endoteliales, que, aunque carecen del receptor de membrana, expresan gp130 (Monsour et al., 2023; Rothaug et al., 2016).

La desregulación de vías de señalización como la JAK/STAT, están involucradas en la reactividad de los astrocitos y la microglia (Jain et al., 2021). De esta forma, estudios previos describieron que el alelo C impacta en más del 50% del desprendimiento del receptor soluble (Nash et al., 2023). Por lo que, es posible inferir que los individuos portadores del genotipo CC (doble copia del alelo C) podrían ser más susceptibles al aumento de los niveles séricos de IL-6 debido a una mayor escisión de sIL6R y al aumento en la señalización trans (proinflamatoria). Asimismo, debido a que la señalización trans puede mediar la activación glial, las acciones proinflamatorias difusas y la actividad trófica de las neuronas (Wosiski-

Kuhn et al., 2019), el incremento de los niveles de IL-6 podría desencadenar un estado de neuroinflamación (Figura 17).

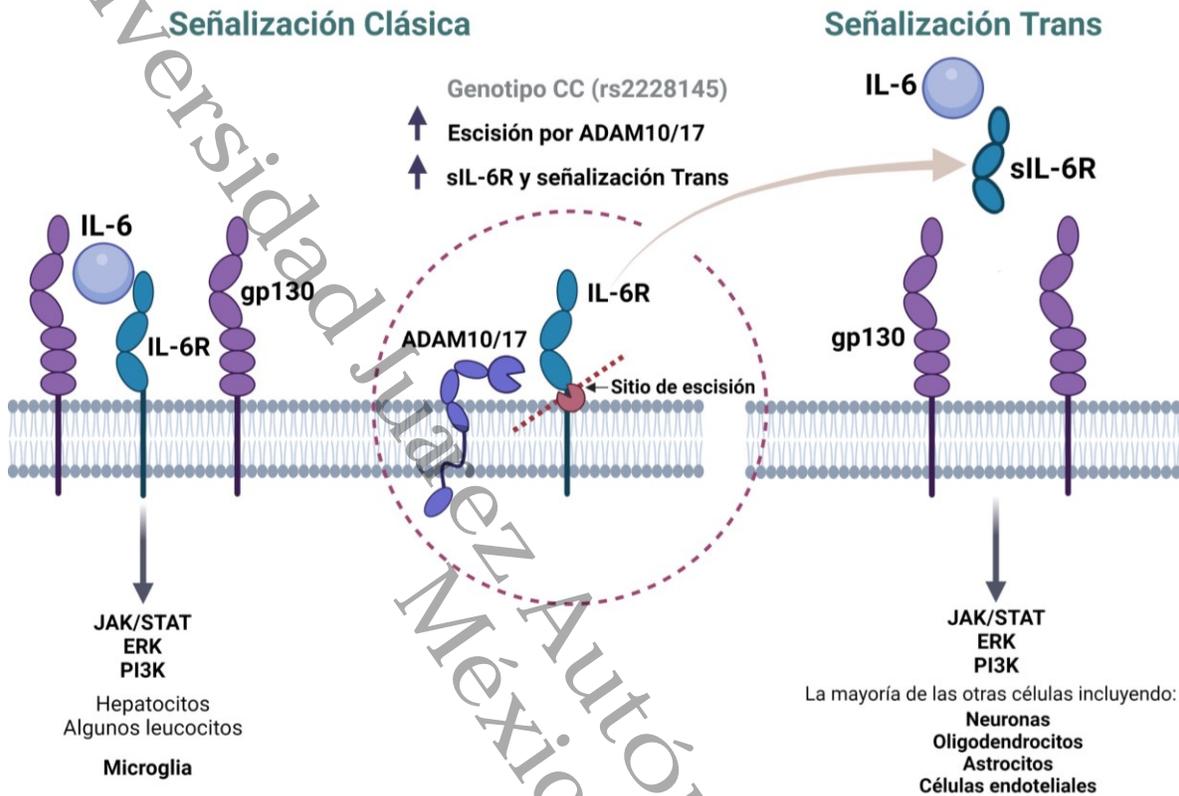


Figura 17. Posible participación del genotipo CC del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en el aumento de los niveles séricos de IL-6. Creado con BioRender.com

Por otra parte, estudios previos describieron la participación del sIL-6R en otras enfermedades mentales. Un estudio describió que los niveles séricos de sIL-6R pueden estimular la transmisión de señales al formar un complejo ligando-receptor con IL-6 posterior a la unión con gp130, por lo que podría emplearse como biomarcador en el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente (Yamasaki et al., 2020). Otro estudio asoció al alelo C del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* con niveles séricos elevados de IL-6 y niveles plasmáticos circulantes en individuos con esquizofrenia (Cavieres et al., 2019). En consecuencia, se podría plantear la

hipótesis de que el genotipo CC del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* podría estar involucrado en el intento de suicidio, aunque se requieren más estudios para dilucidar la participación del gen en la vía de la IL-6.

Este trabajo tiene varias fortalezas: a) es el primer estudio que evalúa los niveles séricos de IL-6 en individuos con intento de morir por suicidio contemplando el nivel de letalidad, b) se evaluó una variante genética novedosa en un gen poco estudiado, c) todos los individuos incluidos en el grupo de casos corresponden a intentos de suicidios reales, d) la evaluación y diagnóstico de los individuos con intento de morir por suicidio se realizó por médicos especialistas en psiquiatría. No obstante, el trabajo tiene algunas limitaciones: a) el diseño del estudio de tipo transversal no determina causalidad, b) el número de mujeres fue mayor en el grupo de casos y el de hombres en el grupo control; sin embargo, estos resultados son consistentes con reportes previos, en donde se ha descrito que las mujeres intentan morir por suicidio hasta tres veces más que los hombres (Bachmann, 2018; Bommersbach et al., 2022; Michaud et al., 2021; Nicolini et al., 2022; Weiss et al., 2022), c) la edad de los individuos del grupo de casos fue menor que en el grupo control. Al respecto, se ha descrito que las mujeres intentan morir por suicidio en edades más tempranas (Menon et al., 2018). A propósito, el grupo de casos está comprendido principalmente por mujeres, lo que podría explicar las diferencias de edades en el estudio, d) no se consideraron otras enfermedades mentales.

10. CONCLUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio mostraron niveles séricos elevados de IL-6 en individuos con intento de morir por suicidio en comparación con controles. Además, se observaron asociaciones entre los niveles séricos de IL-6 e individuos con letalidad 0 y letalidad 2, en comparación con el grupo control. Por otra parte, no se observó asociación entre el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* y ambos grupos de estudio. Sin embargo, los resultados mostraron asociación entre el genotipo CC y los niveles séricos elevados de IL-6 cuando se compararon los individuos con intento de morir por suicidio y controles.

Por lo tanto, los resultados de este estudio sugieren que los niveles séricos de IL-6 podrían estar aumentados en individuos con intentos de morir por suicidio. Al respecto, se propone que esta determinación podría contemplarse en futuras investigaciones dirigidas a encontrar biomarcadores, con la finalidad de identificar a individuos de riesgo e implementar estrategias de prevención que impacten en la disminución de la mortalidad por esta causa.

11. PERSPECTIVAS

Este estudio será clave para aperturar nuevas áreas de investigación que involucren moléculas de interés como la IL-6 y posibles vías asociadas, que permitan la identificación de biomarcadores confiables para el diagnóstico temprano de individuos en riesgo de morir por suicidio, así como la implementación de estrategias enfocadas en la prevención y tratamientos dirigidos, con el objetivo de reducir la mortalidad por esta causa.

Asimismo, contemplar variables como el grado de letalidad del intento de morir por suicidio, podría aportar información elemental del intento actual y evitar los intentos de suicidios posteriores, que permita referir a los individuos a áreas de atención especializada de manera temprana y oportuna.

Por último, es esencial realizar estudios que integren genes candidatos y variantes genéticas que podrían predisponer al individuo a un riesgo elevado de concretar intentos de morir por suicidio.

12. REFERENCIAS

- Abu Bakar, N. S., Zainuddin, N. A., Seman, Z., Khamal, N. R., y Ismail, M. H. (2023). Trends of completed suicide rates among Malaysian elderly between 1995 and 2020. *BMC Public Health*, 23(1), 303. 10.1186/s12889-023-15185-x.
- Aguglia, A., Amerio, A., Asaro, P., Caprino, M., Conigliaro, C., Giacomini, G., et al. (2021). High-lethality of suicide attempts associated with platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume in psychiatric inpatient setting. *World J Biol Psychiatry*, 22(2), 119-127. 10.1080/15622975.2020.1761033.
- Aguglia, A., Natale, A., Fusar-Poli, L., Gnecco, G. B., Lechiara, A., Marino, M., et al. (2022). C-Reactive Protein as a Potential Peripheral Biomarker for High-Lethality Suicide Attempts. 12(10), 1557.
- Aguglia, A., Natale, A., Fusar-Poli, L., Gnecco, G. B., Lechiara, A., Marino, M., et al. (2022). C-Reactive Protein as a Potential Peripheral Biomarker for High-Lethality Suicide Attempts. *Life (Basel)*, 12(10), 10.3390/life12101557.
- Aguglia, A., Solano, P., Giacomini, G., Caprino, M., Conigliaro, C., Romano, M., et al. (2019). The Association Between Dyslipidemia and Lethality of Suicide Attempts: A Case-Control Study. *Front Psychiatry*, 10(70), 10.3389/fpsy.2019.00070.
- Aguglia, A., Solano, P., Parisi, V. M., Asaro, P., Caprino, M., Trabucco, A., et al. (2020). Predictors of relapse in high lethality suicide attempters: a six-month prospective study. *J Affect Disord*, 271, 328-335. 10.1016/j.jad.2020.04.006.
- Al-Halabí, S., Sáiz, P. A., Burón, P., Garrido, M., Benabarre, A., Jiménez, E., et al. (2016). Validation of a Spanish version of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 9(3), 134-142. 10.1016/j.rpsm.2016.02.002.
- Alabi, A. A. (2022). Management of self-harm, suicidal ideation and suicide attempts. *S Afr Fam Pract (2004)*, 64(1), e1-e4. 10.4102/safp.v64i1.5496.
- Bachmann, S. (2018). Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int J Environ Res Public Health*, 15(7), 10.3390/ijerph15071425.
- Bachus, H., McLaughlin, E., Lewis, C., Papillion, A. M., Benveniste, E. N., Hill, D. D., et al. (2023). IL-6 prevents Th2 cell polarization by promoting SOCS3-dependent suppression of IL-2 signaling. *Cell Mol Immunol*, 10.1038/s41423-023-01012-1.
- Barker, J., Oakes-Rogers, S., y Leddy, A. (2022). What distinguishes high and low-lethality suicide attempts in older adults? A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 154, 91-101. 10.1016/j.jpsychires.2022.07.048.
- Basedow, L. A., Kuitunen-Paul, S., Roessner, V., y Golub, Y. (2020). Traumatic Events and Substance Use Disorders in Adolescents. *Front Psychiatry*, 11, 559. 10.3389/fpsy.2020.00559.
- Beach, V. L., Gissandauer, T. D., y Schmidt, A. T. (2022). The UPPS Model of Impulsivity and Suicide: A Systematic Literature Review. *Arch Suicide Res*, 26(3), 985-1006. 10.1080/13811118.2021.1892002.

- Bengoechea-Fortes, S. P., Ramírez-Expósito, M. J., y Martínez-Martos, J. M. (2023). Suicide, neuroinflammation and other physiological alterations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1-13. 10.1007/s00406-023-01584-z.
- Beurel, E., Toups, M., y Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 107(2), 234-256. 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- Bloch-Elkouby, S., Gorman, B., Lloveras, L., Wilkerson, T., Schuck, A., Barzilay, S., et al. (2020). How do distal and proximal risk factors combine to predict suicidal ideation and behaviors? A prospective study of the narrative crisis model of suicide. *J Affect Disord*, 277, 914-926. 10.1016/j.jad.2020.08.088.
- Bokor, J., Sutor, S., Torok, D., Gal, Z., Eszlari, N., Gyorik, D., et al. (2021). Inflamed Mind: Multiple Genetic Variants of IL6 Influence Suicide Risk Phenotypes in Interaction With Early and Recent Adversities in a Linkage Disequilibrium-Based Clumping Analysis. *Front Psychiatry*, 12, 746206. 10.3389/fpsy.2021.746206.
- Bommersbach, T. J., Rosenheck, R. A., Petrakis, I. L., y Rhee, T. G. (2022). Why are women more likely to attempt suicide than men? Analysis of lifetime suicide attempts among US adults in a nationally representative sample. *J Affect Disord*, 311, 157-164. 10.1016/j.jad.2022.05.096.
- Boström, A. E. D., Jamshidi, E., Manu, D. M., Kular, L., Schiöth, H. B., Åsberg, M., et al. (2023). Epigenetic changes in the CYP2D6 gene are related to severity of suicide attempt: A cross-sectional study of suicide attempters. *J Psychiatr Res*, 160, 217-224. 10.1016/j.jpsychires.2023.02.025.
- Busby Grant, J., Batterham, P. J., McCallum, S. M., Werner-Seidler, A., y Calear, A. L. (2023). Specific anxiety and depression symptoms are risk factors for the onset of suicidal ideation and suicide attempts in youth. *J Affect Disord*, 327, 299-305. 10.1016/j.jad.2023.02.024.
- Cabanas-Sánchez, V., Yu, T., Rodríguez-Artalejo, F., y Martínez-Gómez, D. (2023). Weight loss as a risk factor for suicide. A prospective cohort study in more than 200,000 adults. *Obes Res Clin Pract*, 10.1016/j.orcp.2023.04.002.
- Cavieres, A., Campos-Estrada, C., Moya, Y., Maldonado, R., González-Vargas, R., Bustamante, M. L., et al. (2019). Lack of Association between the IL6R Gene Asp358Ala Variant (rs2228145), IL-6 Plasma Levels, and Treatment Resistance in Chilean Schizophrenic Patients Treated with Clozapine. *Schizophr Res Treatment*, 2019, 5601249. 10.1155/2019/5601249.
- Chang, B. P., Franklin, J. C., Ribeiro, J. D., Fox, K. R., Bentley, K. H., Kleiman, E. M., et al. (2016). Biological risk factors for suicidal behaviors: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*, 6(9), e887. 10.1038/tp.2016.165.
- Choi, W., Kang, H. J., Kim, J. W., Kim, H. K., Kang, H. C., Lee, J. Y., et al. (2022). Interaction effect of the serum interleukin-6 level and anxiety on the 12-week pharmacotherapeutic responses of patients with depressive disorders. *J Affect Disord*, 308, 166-171. 10.1016/j.jad.2022.04.048.
- Coon, H., Darlington, T. M., DiBlasi, E., Callor, W. B., Ferris, E., Fraser, A., et al. (2020). Genome-wide significant regions in 43 Utah high-risk families implicate multiple genes involved in risk for completed suicide. *Mol Psychiatry*, 25(11), 3077-3090. 10.1038/s41380-018-0282-3.

- Cumbe, V. F. J., Manaca, M. N., Atkins, D. L., Muanido, A., Hicks, L., Oquendo, M. A., et al. (2022). Prevalence and correlates of suicidal behavior in primary care settings in Mozambique. *BMC Psychiatry*, 22(1), 423. 10.1186/s12888-022-04059-y.
- De Leo, D., Goodfellow, B., Silverman, M., Berman, A., Mann, J., Arensman, E., et al. (2021). International study of definitions of English-language terms for suicidal behaviours: a survey exploring preferred terminology. *BMJ Open*, 11(2), e043409. 10.1136/bmjopen-2020-043409.
- DiBlasi, E., Kang, J., y Docherty, A. R. (2021). Genetic contributions to suicidal thoughts and behaviors. *Psychol Med*, 51(13), 2148-2155. 10.1017/s0033291721001720.
- Doherty, A. M., Moore, S., Cobercoran, N., y Malone, K. M. (2021). Attempted suicide: does lethality matter? *Ir J Psychol Med*, 1-5. 10.1017/ipm.2021.50.
- Edwards, A. C., Ohlsson, H., Mościcki, E. K., Sundquist, J., Crump, C., Kendler, K. S., et al. (2023). Genetic differences between suicide deaths and deaths of undetermined intent. *Suicide Life Threat Behav*, 53(1), 100-109. 10.1111/sltb.12926.
- Eftekharian, M. M., Noroozi, R., Omrani, M. D., Sharifi, Z., Komaki, A., Taheri, M., et al. (2018). Single-Nucleotide Polymorphisms in Interleukin 6 (IL-6) Gene Are Associated with Suicide Behavior in an Iranian Population. *J Mol Neurosci*, 66(3), 414-419. 10.1007/s12031-018-1190-3.
- Elgellaie, A., Thomas, S. J., Kaelle, J., Bartschi, J., y Larkin, T. (2023). Pro-inflammatory cytokines IL-1 α , IL-6 and TNF- α in major depressive disorder: Sex-specific associations with psychological symptoms. *Eur J Neurosci*, 10.1111/ejn.15992.
- Ene, C. V., Nicolae, I., Geavlete, B., Geavlete, P., y Ene, C. D. (2022). IL-6 Signaling Link between Inflammatory Tumor Microenvironment and Prostatic Tumorigenesis. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2022, 5980387. 10.1155/2022/5980387.
- Erta, M., Giralt, M., Esposito, F. L., Fernandez-Gayol, O., y Hidalgo, J. (2015). Astrocytic IL-6 mediates locomotor activity, exploration, anxiety, learning and social behavior. *Horm Behav*, 73(64-74). 10.1016/j.yhbeh.2015.06.016.
- Fazel, S., y Runeson, B. (2020). Suicide. *N Engl J Med*, 382(3), 266-274. 10.1056/NEJMra1902944.
- Fehling, K. B., y Selby, E. A. (2020). Suicide in DSM-5: Current Evidence for the Proposed Suicide Behavior Disorder and Other Possible Improvements. *Front Psychiatry*, 11, 499980. 10.3389/fpsy.2020.499980.
- Felthous, A. R., Kulkarni, N., y Belean, C. (2023). DSM-5-TR diagnosis as a guide to suicide risk assessment. *Behav Sci Law*, 10.1002/bsl.2617.
- Fernández-Sevillano, J., González-Ortega, I., MacDowell, K., Zorrilla, I., López, M. P., Courtet, P., et al. (2021). Inflammation biomarkers in suicide attempts and their relation to abuse, global functioning and cognition. *World J Biol Psychiatry*, 1-11. 10.1080/15622975.2021.1988703.
- Fernández-Sevillano, J., González-Ortega, I., MacDowell, K., Zorrilla, I., López, M. P., Courtet, P., et al. (2022). Inflammation biomarkers in suicide attempts and their relation to abuse, global functioning and cognition. *World J Biol Psychiatry*, 23(4), 307-317. 10.1080/15622975.2021.1988703.

- Ferreira, L. B., Ashander, L. M., Appukuttan, B., Ma, Y., Williams, K. A., Best, G., et al. (2023). Human retinal endothelial cells express functional interleukin-6 receptor. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 13(1), 21. 10.1186/s12348-023-00341-6.
- Ferreira, R. C., Freitag, D. F., Cutler, A. J., Howson, J. M., Rainbow, D. B., Smyth, D. J., et al. (2013). Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Genet*, 9(4), e1003444. 10.1371/journal.pgen.1003444.
- Gadad, B. S., Vargas-Medrano, J., Ramos, E. I., Najera, K., Fagan, M., Forero, A., et al. (2021). Altered levels of interleukins and neurotrophic growth factors in mood disorders and suicidality: an analysis from periphery to central nervous system. *Transl Psychiatry*, 11(1), 341. 10.1038/s41398-021-01452-1.
- Ganança, L., Oquendo, M. A., Tyrka, A. R., Cisneros-Trujillo, S., Mann, J. J., y Sublette, M. E. (2016). The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 63(296-310). 10.1016/j.psyneuen.2015.10.008.
- Garbers, C., Heink, S., Korn, T., y Rose-John, S. (2018). Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*, 17(6), 395-412. 10.1038/nrd.2018.45.
- García de la Garza, Á., Blanco, C., Olfson, M., y Wall, M. M. (2021). Identification of Suicide Attempt Risk Factors in a National US Survey Using Machine Learning. *JAMA Psychiatry*, 78(4), 398-406. 10.1001/jamapsychiatry.2020.4165.
- George, M. J., Jasmin, N. H., Cummings, V. T., Richard-Loendt, A., Launchbury, F., Woollard, K., et al. (2021). Selective Interleukin-6 Trans-Signaling Blockade Is More Effective Than Panantagonism in Reperfused Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*, 6(5), 431-443. 10.1016/j.jacbts.2021.01.013.
- González-Castro, T. B., Tovilla-Zárate, C. A., López-Narváez, M. L., Genis-Mendoza, A. D., y Juárez-Rojop, I. E. (2021). Interleukin-6 Levels in Serum, Plasma, and Cerebral Spinal Fluid in Individuals with Suicide Behavior: Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression. *J Interferon Cytokine Res*, 41(7), 258-267. 10.1089/jir.2020.0265.
- Guo, Y., Jiang, X., Jia, L., Zhu, Y., Han, X., Wu, Y., et al. (2023). Altered gray matter volumes and plasma IL-6 level in major depressive disorder patients with suicidal ideation. *Neuroimage Clin*, 38, 103403. 10.1016/j.nicl.2023.103403.
- Hamilton, F., Mitchell, R. E., Constantinescu, A., Hughes, D., Cunningham, A., Ghazal, P., et al. (2023). The effect of interleukin-6 signaling on severe malaria: A Mendelian randomization analysis. *Int J Infect Dis*, 129, 251-259. 10.1016/j.ijid.2023.02.008.
- Hamilton, F. W., Thomas, M., Arnold, D., Palmer, T., Moran, E., Mentzer, A. J., et al. (2023). Therapeutic potential of IL6R blockade for the treatment of sepsis and sepsis-related death: A Mendelian randomisation study. *PLoS Med*, 20(1), e1004174. 10.1371/journal.pmed.1004174.
- Hawkins, M., Williams, M., Schaffer, A., Reis, C., Sareen, J., Sockalingam, S., et al. (2019). Body mass index weight categories in adults who died by suicide: An observational study. *J Affect Disord*, 25, (454-460). 10.1016/j.jad.2019.06.061.

- Hernández-Díaz, Y., Genis-Mendoza, A. D., González-Castro, T. B., Tovilla-Zárate, C. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., et al. (2021). Association and Genetic Expression between Genes Involved in HPA Axis and Suicide Behavior: A Systematic Review. *Genes (Basel)*, 12(10), 10.3390/genes12101608.
- Hernández-Díaz, Y., Tovilla-Zárate, C. A., Castillo-Avila, R. G., Juárez-Rojop, I. E., Genis-Mendoza, A. D., López-Narváez, M. L., et al. (2022). Association between the HTR1A rs6295 gene polymorphism and suicidal behavior: an updated meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 10.1007/s00406-022-01500-x.
- Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., Taga, T., Watanabe, Y., Matsuda, T., et al. (1986). Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*, 324(6092), 73-76. 10.1038/324073a0.
- Ho, T. C., Gifuni, A. J., y Gotlib, I. H. (2022). Psychobiological risk factors for suicidal thoughts and behaviors in adolescence: a consideration of the role of puberty. *Mol Psychiatry*, 27(1), 606-623. 10.1038/s41380-021-01171-5.
- Huang, B., Lang, X., y Li, X. (2022). The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers. *Front Oncol*, 12, 1023177. 10.3389/fonc.2022.1023177.
- Ilic, M., y Ilic, I. (2022). Worldwide suicide mortality trends (2000-2019): A joinpoint regression analysis. *World J Psychiatry*, 12(8), 1044-1060. 10.5498/wjp.v12.i8.1044.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía, I. (2022a, 08 de Septiembre de 2022). *Estadísticas a propósito del día mundial para la prevención del suicidio*
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía, I. (2022b, 26 de octubre de 2022). *Estadísticas de defunciones registradas 2021* .
- Isung, J., Aeinehband, S., Mobarrez, F., Nordström, P., Runeson, B., Asberg, M., et al. (2014). High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Transl Psychiatry*, 4(10), e470. 10.1038/tp.2014.113.
- Jain, M., Singh, M. K., Shyam, H., Mishra, A., Kumar, S., Kumar, A., et al. (2021). Role of JAK/STAT in the Neuroinflammation and its Association with Neurological Disorders. *Ann Neurosci*, 28(3-4), 191-200. 10.1177/09727531211070532.
- Jiang, S., Shi, D., Bai, L., Niu, T., Kang, R., y Liu, Y. (2023). Inhibition of interleukin-6 trans-signaling improves survival and prevents cognitive impairment in a mouse model of sepsis. *Int Immunopharmacol*, 119, 110169. 10.1016/j.intimp.2023.110169.
- Jones, S. A., y Hunter, C. A. (2021). Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19? *Nat Rev Immunol*, 21(6), 337-339. 10.1038/s41577-021-00553-8.
- Kaggwa, M. M., Rukundo, G. Z., Wakida, E. K., Maling, S., Sserumaga, B. M., Atim, L. M., et al. (2022). Suicide and Suicide Attempts Among Patients Attending Primary Health Care Facilities in Uganda: A Medical Records Review. *Risk Manag Healthc Policy*, 15, 703-711. 10.2147/rmhp.S358187.

- Kang, S., y Kishimoto, T. (2021). Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med*, 53(7), 1116-1123. 10.1038/s12276-021-00649-0.
- Kang, S., Narazaki, M., Metwally, H., y Kishimoto, T. (2020). Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*, 217(5), 10.1084/jem.20190347.
- Kapelski, P., y Skibinska, M. (2015). Association study of functional polymorphisms in interleukins and interleukin receptors genes: IL1A, IL1B, IL1RN, IL6, IL6R, IL10, IL10RA and TGFB1 in schizophrenia in Polish population. *Schizophr Res*, 169(1-3), 1-9. 10.1016/j.schres.2015.10.008.
- Kapelski, P., Skibinska, M., Maciukiewicz, M., Pawlak, J., Permoda-Osip, A., y Twarowska-Hauser, J. (2015). Family-based association study of interleukin 6 (IL6) and its receptor (IL6R) functional polymorphisms in schizophrenia in the Polish population. *J Neuroimmunol*, 285, 62-67. 10.1016/j.jneuroim.2014.09.019.
- Karcioğlu Batur, L., Savaş, S., Girgin, E., y Hekim, N. (2022). Association of the IL-6R gene polymorphic variant rs2228145(C>A) with IL-6 gene polymorphisms in a healthy cohort of Turkish population. *Genes Immun*, 23(3-4), 118-122. 10.1038/s41435-022-00167-7.
- Kaur, S., Bansal, Y., Kumar, R., y Bansal, G. (2020). A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 28(5), 115327. 10.1016/j.bmc.2020.115327.
- Keaton, S. A., Madaj, Z. B., Heilman, P., Smart, L., Grit, J., Gibbons, R., et al. (2019). An inflammatory profile linked to increased suicide risk. *J Affect Disord*, 247, 57-65. 10.1016/j.jad.2018.12.100.
- Khandaker, G. M., Zammit, S., Burgess, S., Lewis, G., y Jones, P. B. (2018). Association between a functional interleukin 6 receptor genetic variant and risk of depression and psychosis in a population-based birth cohort. *Brain Behav Immun*, 69, 264-272. 10.1016/j.bbi.2017.11.020.
- Kim, B., Kim, Y., Park, C. H. K., Rhee, S. J., Kim, Y. S., Leventhal, B. L., et al. (2020). Identifying the Medical Lethality of Suicide Attempts Using Network Analysis and Deep Learning: Nationwide Study. *JMIR Med Inform*, 8(7), e14500. 10.2196/14500.
- Kim, H., Ryu, S., Jeon, H. J., y Roh, S. (2023). Lifestyle factors and suicide risk: A nationwide population-based study. *J Affect Disord*, 328, 215-221. 10.1016/j.jad.2023.02.044.
- Kindler, J., Koenig, J., Lerch, S., van der Venne, P., Resch, F., y Kaess, M. (2022). Increased immunological markers in female adolescents with non-suicidal self-injury. *J Affect Disord*, 318, 191-195. 10.1016/j.jad.2022.08.125.
- Kistner, T. M., Pedersen, B. K., y Lieberman, D. E. (2022). Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue. *Nat Metab*, 4(2), 170-179. 10.1038/s42255-022-00538-4.
- Knipe, D., Padmanathan, P., Newton-Howes, G., Chan, L. F., y Kapur, N. (2022). Suicide and self-harm. *Lancet*, 399(10338), 1903-1916. 10.1016/s0140-6736(22)00173-8.
- Kootbodien, T., London, L., Martin, L. J., Defo, J., y Ramesar, R. (2023). The shared genetic architecture of suicidal behaviour and psychiatric disorders: A

- genomic structural equation modelling study. *Front Genet*, 14, 1083969. 10.3389/fgene.2023.1083969.
- Labuhn, M., LaBore, K., Ahmed, T., y Ahmed, R. (2021). Trends and instigators among young adolescent suicide in the United States. *Public Health*, 199, 51-56. 10.1016/j.puhe.2021.08.004.
- Lawn, R. B., Murchland, A. R., Kim, Y., Chibnik, L. B., Tworoger, S. S., Rimm, E. B., et al. (2022). Trauma, psychological distress and markers of systemic inflammation among US women: A longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*, 145, 105915. 10.1016/j.psyneuen.2022.105915.
- Lee, P. H., Doyle, A. E., Silberstein, M., Jung, J. Y., Liu, R. T., Perlis, R. H., et al. (2022). Associations Between Genetic Risk for Adult Suicide Attempt and Suicidal Behaviors in Young Children in the US. *JAMA Psychiatry*, 79(10), 971-980. 10.1001/jamapsychiatry.2022.2379.
- Li, Q. S., Shabalin, A. A., DiBlasi, E., Gopal, S., Canuso, C. M., Palotie, A., et al. (2023). Genome-wide association study meta-analysis of suicide death and suicidal behavior. *Mol Psychiatry*, 28(2), 891-900. 10.1038/s41380-022-01828-9.
- Li, S., Chen, L., y Lv, G. (2022). Interleukin-6 Receptor Blockade can Increase the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Indications From Mendelian Randomization. *Front Pharmacol*, 13, 905936. 10.3389/fphar.2022.905936.
- Liu, R. T., Bettis, A. H., y Burke, T. A. (2020). Characterizing the phenomenology of passive suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis of its prevalence, psychiatric comorbidity, correlates, and comparisons with active suicidal ideation. *Psychol Med*, 50(3), 367-383. 10.1017/s003329171900391x.
- Luciano, M., Sampogna, G., Della Rocca, B., Simonetti, A., De Fazio, P., Di Nicola, M., et al. (2023). The Impact of Affective Temperaments on Suicidal Ideation and Behaviors: Results from an Observational Multicentric Study on Patients with Mood Disorders. *Brain Sci*, 13(1), 10.3390/brainsci13010117.
- Martinez-Ales, G., Hernandez-Calle, D., Khauli, N., y Keyes, K. M. (2020). Why Are Suicide Rates Increasing in the United States? Towards a Multilevel Reimagination of Suicide Prevention. *Curr Top Behav Neurosci*, 46, 1-23. 10.1007/7854_2020_158,
- McElvaney, O. J., Curley, G. F., Rose-John, S., y McElvaney, N. G. (2021). Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med*, 9(6), 643-654. 10.1016/s2213-2600(21)00103-x.
- Menon, V., Kattimani, S., Sarkar, S., Sathyanarayanan, G., Subramanian, K., y Velusamy, S. K. (2018). Age at onset of first suicide attempt: Exploring the utility of a potential candidate variable to subgroup attempters. *Asian J Psychiatr*, 37, 40-45. 10.1016/j.ajp.2018.08.006.
- Menon, V., y Vijayakumar, L. (2022). Interventions for attempted suicide. *Curr Opin Psychiatry*, 35(5), 317-323. 10.1097/ycp.0000000000000807.
- Metcalfe, R. D., Putoczki, T. L., y Griffin, M. D. W. (2020). Structural Understanding of Interleukin 6 Family Cytokine Signaling and Targeted Therapies: Focus on Interleukin 11. *Front Immunol*, 11, 1424. 10.3389/fimmu.2020.01424.

- Michaud, L., Brovelli, S., y Bourquin, C. (2021). [The gender paradox in suicide : some explanations and much uncertainty]. *Rev Med Suisse*, 17(744-2), 1265-1267.
- Min, X., Wang, G., Cui, Y., Meng, P., Hu, X., Liu, S., et al. (2023). Association between inflammatory cytokines and symptoms of major depressive disorder in adults. *Front Immunol*, 14, 1110775. 10.3389/fimmu.2023.1110775.
- Monsour, M., Croci, D. M., Agazzi, S., y Borlongan, C. V. (2023). Contemplating IL-6, a double-edged sword cytokine: Which side to use for stroke pathology? *CNS Neurosci Ther*, 29(2), 493-497. 10.1111/cns.14041.
- Mullins, N., Kang, J., Campos, A. I., Coleman, J. R. I., Edwards, A. C., Galfalvy, H., et al. (2022). Dissecting the Shared Genetic Architecture of Suicide Attempt, Psychiatric Disorders, and Known Risk Factors. *Biol Psychiatry*, 91(3), 313-327. 10.1016/j.biopsych.2021.05.029.
- Musilova, I., Andrys, C., Holeckova, M., Kolarova, V., Pliskova, L., Drahosova, M., et al. (2020). Interleukin-6 measured using the automated electrochemiluminescence immunoassay method for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 33(11), 1919-1926. 10.1080/14767058.2018.1533947.
- Nadeem, B., Bacha, R., y Gilani, S. A. (2018). Correlation of Subcutaneous Fat Measured on Ultrasound with Body Mass Index. *J Med Ultrasound*, 26(4), 205-209. 10.4103/jmu.Jmu_34_18.
- Nash, D., Hughes, M. G., Butcher, L., Aicheler, R., Smith, P., Cullen, T., et al. (2023). IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. *Scand J Med Sci Sports*, 33(1), 4-19. 10.1111/sms.14241.
- Nicolini, H., Sánchez-de la Cruz, J. P., Castillo Avila, R. G., López-Narvaéz, M. L., González-Castro, T. B., Chávez-Manjarrez, S., et al. (2022). Gender Differences in Suicide and Homicide Rates in Mexico City during 2019. *Int J Environ Res Public Health*, 19(14), 10.3390/ijerph19148840.
- O'Connor, D. B., Gartland, N., y O'Connor, R. C. (2020). Stress, cortisol and suicide risk. *Int Rev Neurobiol*, 152, 101-130. 10.1016/bs.irn.2019.11.006.
- Posner, K., Brown, G. K., Stanley, B., Brent, D. A., Yershova, K. V., Oquendo, M. A., et al. (2011). The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*, 168(12), 1266-1277. 10.1176/appi.ajp.2011.10111704.
- Prabhakar, D., Peterson, E. L., Hu, Y., Chawa, S., Rossom, R. C., Lynch, F. L., et al. (2021). Serious Suicide Attempts and Risk of Suicide Death. *Crisis*, 42(5), 343-350. 10.1027/0227-5910/a000729.
- Priya, P. K., Rajappa, M., Kattimani, S., Mohanraj, P. S., y Revathy, G. (2016). Association of neurotrophins, inflammation and stress with suicide risk in young adults. *Clin Chim Acta*, 457, 41-45. 10.1016/j.cca.2016.03.019.
- Pullamsetti, S. S., Seeger, W., y Savai, R. (2018). Classical IL-6 signaling: a promising therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*, 128(5), 1720-1723. 10.1172/jci120415.

- Quillen, D., Hughes, T. M., Craft, S., Howard, T., Register, T., Suerken, C., et al. (2023). Levels of Soluble Interleukin 6 Receptor and Asp358Ala Are Associated With Cognitive Performance and Alzheimer Disease Biomarkers. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 10(3), 10.1212/nxi.000000000200095.
- Rafiq, S., Frayling, T. M., Murray, A., Hurst, A., Stevens, K., Weedon, M. N., et al. (2007). A common variant of the interleukin 6 receptor (IL-6r) gene increases IL-6r and IL-6 levels, without other inflammatory effects. *Genes Immun*, 8(7), 552-559. 10.1038/sj.gene.6364414.
- Reeh, H., Rudolph, N., Billing, U., Christen, H., Streif, S., Bullinger, E., et al. (2019). Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling. *Cell Commun Signal*, 17(1), 46. 10.1186/s12964-019-0356-0.
- Rehou, S., Abdullahi, A., y Jeschke, M. G. (2023). CLASSIC IL-6 SIGNALING IS ASSOCIATED WITH POOR OUTCOMES IN BURN PATIENTS. *Shock*, 59(2), 155-160. 10.1097/shk.0000000000002051.
- Rengasamy, M., Zhong, Y., Marsland, A., Chen, K., Douaihy, A., Brent, D., et al. (2020). Signaling networks in inflammatory pathways and risk for suicidal behavior. *Brain Behav Immun Health*, 7, 10.1016/j.bbih.2020.100122.
- Richard, O., Jollant, F., Billon, G., Attoe, C., Vodovar, D., y Piot, M. A. (2023). Simulation training in suicide risk assessment and intervention: a systematic review and meta-analysis. *Med Educ Online*, 28(1), 2199469. 10.1080/10872981.2023.2199469.
- Rockstroh, F., Reichl, C., Lerch, S., Fischer-Waldschmidt, G., Ghinea, D., Koenig, J., et al. (2021). Self-rated risk as a predictor of suicide attempts among high-risk adolescents. *J Affect Disord*, 282, 852-857. 10.1016/j.jad.2020.12.110.
- Rojas-Rueda, D., Morales-Zamora, E., Alsufyani, W. A., Herbst, C. H., AlBalawi, S. M., Alsukait, R., et al. (2021). Environmental Risk Factors and Health: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health*, 18(2), 10.3390/ijerph18020704.
- Rojas, S. M., Skinner, K. D., Feldner, M. T., Rodante, D. E., Puppo, S., Vidjen, P., et al. (2019). Lethality of Previous Suicidal Behavior among Patients Hospitalized for Suicide Risk Predicts Lethality of Future Suicide Attempts. *Suicide Life Threat Behav*, 49(5), 1431-1438. 10.1111/sltb.12538.
- Rose-John, S. (2020). Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Res*, 9, 10.12688/f1000research.26058.1.
- Rose-John, S. (2021). Therapeutic targeting of IL-6 trans-signaling. *Cytokine*, 144, 155577. 10.1016/j.cyto.2021.155577.
- Rose-John, S., Jenkins, B. J., Garbers, C., Moll, J. M., y Scheller, J. (2023). Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol*, 1-16. 10.1038/s41577-023-00856-y.
- Rothaug, M., Becker-Pauly, C., y Rose-John, S. (2016). The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta*, 1863(6 Pt A), 1218-1227. 10.1016/j.bbamcr.2016.03.018.
- Salvi, J. (2019). Calculated Decisions: Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). *Emerg Med Pract*, 21(5), Cd3-4.

- Schrock, J. M., McDade, T. W., Carrico, A. W., D'Aquila, R. T., y Mustanski, B. (2021). Traumatic events and mental health: The amplifying effects of pre-trauma systemic inflammation. *Brain Behav Immun*, 98, 173-184. 10.1016/j.bbi.2021.08.208.
- Serafini, G., Parisi, V. M., Aguglia, A., Amerio, A., Sampogna, G., Fiorillo, A., et al. (2020). A Specific Inflammatory Profile Underlying Suicide Risk? Systematic Review of the Main Literature Findings. *Int J Environ Res Public Health*, 17(7), 10.3390/ijerph17072393.
- Sharma, P., Peck, R., Sinicrope, A. R., Pavey, T., y Muehlenkamp, J. J. (2022). Proximal Risk for Suicide: Protocol for an Ecological Momentary Assessment Study. *JMIR Res Protoc*, 11(7), e37583. 10.2196/37583.
- Sher, L. (2022). The pathophysiology of high-lethality suicide attempts: a vital area of suicide research. *Braz J Psychiatry*, 44(3), 237-238. 10.1590/1516-4446-2021-2281.
- Sher, L., y Oquendo, M. A. (2023). Suicide: An Overview for Clinicians. *Med Clin North Am*, 107(1), 119-130. 10.1016/j.mcna.2022.03.008.
- Shoib, S., Chandradasa, M., Saeed, F., Armiya'u, A. Y., Roza, T. H., Ori, D., et al. (2022). Suicide, Stigma and COVID-19: A Call for Action From Low and Middle Income Countries. *Front Psychiatry*, 13, 894524. 10.3389/fpsyt.2022.89454.
- Simon, M., y Grote, A. (2021). Interleukin 6 and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Narrative Review. *Int J Mol Sci*, 22(8), 10.3390/ijms22084133
- Solomon, Z. (2020). From the Frontline to the Homefront: The Experience of Israeli Veterans. *Front Psychiatry*, 11, 589391. 10.3389/fpsyt.2020.589391.
- Strafella, C., Caputo, V., Termine, A., Barati, S., Caltagirone, C., Giardina, E., et al. (2020). Investigation of Genetic Variations of IL6 and IL6R as Potential Prognostic and Pharmacogenetics Biomarkers: Implications for COVID-19 and Neuroinflammatory Disorders. *Life (Basel)*, 10(12), 10.3390/life10120351
- Sun, Y., Qu, Y., y Zhu, J. (2021). The Relationship Between Inflammation and Post-traumatic Stress Disorder. *Front Psychiatry*, 12, 707543. 10.3389/fpsyt.2021.707543.
- Swann, A. C., Lijffijt, M., O'Brien, B., y Mathew, S. J. (2020). Impulsivity and Suicidal Behavior. *Curr Top Behav Neurosci*, 47, 179-195. 10.1007/7854_2020_144.
- Tamimou, R., Lumbroso, S., Mouzat, K., y Lopez-Castroman, J. (2022). Genetic variations related to inflammation in suicidal ideation and behavior: A systematic review. *Front Psychiatry*, 13, 1003034. 10.3389/fpsyt.2022.1003034.
- Ting, E. Y., Yang, A. C., y Tsai, S. J. (2020). Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*, 21(6), 10.3390/ijms21062194.
- Topchieva, L. V., Korneva, V. A., y Kurbatova, I. V. (2020). The relationship of the carriership of allelic variations in rs2228145 (A > C) of the IL6R gene with the levels of VCAM1 and ICAM1 gene transcripts in patients with essential hypertension. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii*, 24(1), 96-101. 10.18699/vj20.600.
- Topchieva, L. V., Kurbatova, I. V., Dudanova, O. P., Sokolovskaya, A. A., y Shipovskaya, A. A. (2018). IL6R Gene Polymorphic Variant rs2228145(C >A) as a Marker of Genetic Liability to Nonalcoholic Steatohepatitis in the Russian

- Population of Karelia. *Bull Exp Biol Med*, 165(1), 64-68. 10.1007/s10517-018-4100-3.
- Trautz, F., Franke, H., Bohnert, S., Hammer, N., Müller, W., Stassart, R., et al. (2019). Survival-time dependent increase in neuronal IL-6 and astroglial GFAP expression in fatally injured human brain tissue. *Sci Rep*, 9(1), 11771. 10.1038/s41598-019-48145-w.
- Trovato, M., Sciacchitano, S., Facciola, A., Valenti, A., Visalli, G., y Di Pietro, A. (2021). Interleukin-6 signalling as a valuable cornerstone for molecular medicine (Review). *Int J Mol Med*, 47(6), 10.3892/ijmm.2021.4940.
- Tsai, Y. T., K, M. S., Ku, H. C., Wu, Y. L., y Ko, N. Y. (2023). Global overview of suicidal behavior and associated risk factors among people living with human immunodeficiency virus: A scoping review. *PLoS One*, 18(3), e0269489. 10.1371/journal.pone.0269489.
- Tsai, Y. T., Padmalatha, S., Ku, H. C., Wu, Y. L., Yu, T., Chen, M. H., et al. (2022). Suicidality Among People Living With HIV From 2010 to 2021: A Systematic Review and a Meta-regression. *Psychosom Med*, 84(8), 924-939. 10.1097/psy.0000000000001127.
- Turano, M., Cammarota, F., Duraturo, F., Izzo, P., y De Rosa, M. (2021). A Potential Role of IL-6/IL-6R in the Development and Management of Colon Cancer. *Membranes (Basel)*, 11(5), 10.3390/membranes11050312.
- Turecki, G., Brent, D. A., Gunnell, D., O'Connor, R. C., Oquendo, M. A., Pirkis, J., et al. (2019). Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 74. 10.1038/s41572-019-0121-0.
- Uciechowski, P., y Dempke, W. C. M. (2020). Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*, 98(3), 131-137. 10.1159/000505099
- Valdez-Santiago, R., Villalobos, A., Arenas-Monreal, L., González-Forteza, C., Hermosillo-de-la-Torre, A. E., Benjet, C., et al. (2022). Comparison of suicide attempts among nationally representative samples of Mexican adolescents 12 months before and after the outbreak of the Covid-19 pandemic. *J Affect Disord*, 298(Pt A), 65-68. 10.1016/j.jad.2021.10.111.
- Viguera, A. C., Milano, N., Laurel, R., Thompson, N. R., Griffith, S. D., Baldessarini, R. J., et al. (2015). Comparison of Electronic Screening for Suicidal Risk With the Patient Health Questionnaire Item 9 and the Columbia Suicide Severity Rating Scale in an Outpatient Psychiatric Clinic. *Psychosomatics*, 56(5), 460-469. 10.1016/j.psym.2015.04.005.
- Vilotić, A., Nacka-Aleksić, M., Pirković, A., Bojić-Trbojević, Ž., Dekanski, D., y Jovanović Krivokuća, M. (2022). IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci*, 23(23), 10.3390/ijms232314574.
- Voorhees, J. L., Tarr, A. J., Wohleb, E. S., Godbout, J. P., Mo, X., Sheridan, J. F., et al. (2013). Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10. *PLoS One*, 8(3), e58488. 10.1371/journal.pone.0058488.
- Wang, J., Qiu, J., Zhu, T., Zeng, Y., Yang, H., Shang, Y., et al. (2023). Prediction of Suicidal Behaviors in the Middle-aged Population: Machine Learning Analyses of UK Biobank. *JMIR Public Health Surveill*, 9(e43419). 10.2196/43419.

- Weiss, S. J., Simeonova, D. I., Koleva, H., Muzik, M., Clark, K. D., Ozerdem, A., et al. (2022). Potential paths to suicidal ideation and suicide attempts among high-risk women. *J Psychiatr Res*, 155(493-500). 10.1016/j.jpsychires.2022.09.033.
- Wosiski-Kuhn, M., Robinson, M., Strupe, J., Arounleut, P., Martin, M., Caress, J., et al. (2019). IL6 receptor(358)Ala variant and trans-signaling are disease modifiers in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 6(6), e631. 10.1212/nxi.0000000000000631.
- Wu, R., Zhu, H., Wu, M. Y., Wang, G. H., y Jiang, C. L. (2022). Childhood Trauma and Suicide: The Mediating Effect of Stress and Sleep. *Int J Environ Res Public Health*, 19(14), 10.3390/ijerph19148493.
- Xiao, Q., Song, X., Huang, L., Hou, D., y Huang, X. (2022). Global prevalence and characteristics of non-suicidal self-injury between 2010 and 2021 among a non-clinical sample of adolescents: A meta-analysis. *Front Psychiatry*, 13, 912441. 10.3389/fpsyt.2022.912441.
- Xu, Y. E., Barron, D. A., Sudol, K., Zisook, S., y Oquendo, M. A. (2023). Suicidal behavior across a broad range of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 10.1038/s41380-022-01935-7.
- Yamasaki, K., Hasegawa, T., y Takeda, M. (2020). Serum level of soluble interleukin 6 receptor is a useful biomarker for identification of treatment-resistant major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol Rep*, 40(2), 130-137. 10.1002/npr2.12100.
- Yan, Y., Hou, J., Li, Q., y Yu, N. X. (2023). Suicide before and during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 20(4), 10.3390/ijerph20043346.
- Yao, X., Huang, J., Zhong, H., Shen, N., Faggioni, R., Fung, M., et al. (2014). Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther*, 141(2), 125-139. 10.1016/j.pharmthera.2013.09.004.
- Yip, P. S. F., Zheng, Y., y Wong, C. (2022). Demographic and epidemiological decomposition analysis of global changes in suicide rates and numbers over the period 1990-2019. *Inj Prev*, 28(2), 117-124. 10.1136/injuryprev-2021-044263.
- Zhang, M., Bai, Y., Wang, Y., Cui, H., Tang, M., Wang, L., et al. (2022). Cumulative Evidence for Associations Between Genetic Variants in Interleukin 6 Receptor Gene and Human Diseases and Phenotypes. *Front Immunol*, 13, 860703. 10.3389/fimmu.2022.860703.
- Zhang, Y., Wang, J., Ye, Y., Zou, Y., Chen, W., Wang, Z., et al. (2023). Peripheral cytokine levels across psychiatric disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 125, 110740. 10.1016/j.pnpbp.2023.110740
- Zhu, S., Li, X., y Wong, P. W. C. (2023). Risk and protective factors in suicidal behaviour among young people in Hong Kong: A comparison study between children and adolescents. *Psychiatry Res*, 321, 115059. 10.1016/j.psychres.2023.115059.

13. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado (individuos con intento de morir por suicidio)



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



SALUD

SECRETARÍA DE SALUD

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (CASOS)

TÍTULO: “Evaluación de los niveles séricos de IL-6, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles”

Investigador principal: Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate

Estimado Señor (a):

Le estamos invitando a participar en un estudio de investigación de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco en colaboración con las siguientes instituciones: Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental Villahermosa, Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez” y Hospital General de Comalcalco “Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal”.

Este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Por favor lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

OBJETIVO

Estudiar por medio de entrevistas y escalas a individuos que presentaron un intento de morir por suicidio a lo largo de su vida. Además, evaluar los niveles séricos de IL-6, la letalidad del intento de morir por suicidio y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL-6R* (análisis genético).

INFORMACIÓN IMPORTANTE

Para el estudio, requerimos de su cooperación para obtener con la mayor cantidad posible de información. Además, para el diagnóstico y evaluación de los pacientes se utilizarán entrevistas

médicas y se requerirá de una muestra sanguínea de usted para estudiar algunos genes candidatos y moléculas (como la interleucina 6) que se han relacionado con la conducta suicida, en particular, con el intento de suicidio.

PROCEDIMIENTOS

Los pacientes que acepten participar y cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este estudio, serán entrevistados por psiquiatras y se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Valoración diagnóstica por especialista en psiquiatría.
2. Entrevista y cuestionarios para obtener información sociodemográfica (edad, estado civil, escolaridad, etc.) y clínica (consumo de alcohol y tabaco).
3. Medición de talla, peso y cálculo de IMC (índice de masa corporal).
4. Escala para evaluar la letalidad del intento de suicidio y para conocer las características del mismo.
5. Toma de muestra sanguínea. La cantidad total de sangre que se extraerá para el estudio es de aproximadamente 10 mL (en comparación, la cantidad total de sangre que se toma en una donación de sangre para la Cruz Roja es de 450 mL). Será necesario que se presente en ayuno de 12 horas (no haber ingerido exceso de bebidas alcohólicas).

RIESGOS E INCONVENIENTES

El riesgo por la extracción de sangre es mínimo y puede relacionarse con la aparición de un hematoma (moretón). Sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado. Después del estudio, usted podrá reincorporarse de inmediato a sus actividades cotidianas.

CONSIGNAS

1. Se pedirá su cooperación para realizar las entrevistas.
2. Las entrevistas y el estudio genético serán sin cargo económico alguno.
3. La participación en este estudio es voluntaria y previa consulta con los investigadores asignados.

BENEFICIOS

1. Las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor la naturaleza de la conducta suicida, los niveles séricos de IL-6, el intento de morir por suicidio, la letalidad del intento de morir por suicidio y la genética (estudio del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R*), lo que pensamos podría repercutir favorablemente en el manejo de su padecimiento.
2. Usted podrá discutir con el responsable del proyecto sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
3. Indirectamente usted ayudará a otros pacientes a contribuir con el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la conducta suicida, en particular del intento de suicidio, así como a implementar medidas y estrategias que promuevan la prevención del suicidio.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Por lo tanto, se le asignará un código a su expediente y su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se generen con la información proporcionada.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y DERECHO A FINALIZAR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La participación en este estudio es voluntaria y gratuita, por lo que no recibirá remuneración económica por ser incluido. Si decide participar, se le pedirá que coloque su firma en esta hoja de consentimiento. Usted está en todo el derecho de rehusarse a participar en el estudio o incluso, retirarse en cualquier momento si así lo desea.

DISPOSICIONES GENERALES

Si usted tiene necesidad de información complementaria no dude en comunicarse con el responsable del proyecto: *Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate*, al teléfono (+52) 9933581500 ext. 6900, o con el departamento de salud mental de este hospital durante horas regulares de trabajo.

Confirmando que he leído la hoja de información y de qué se trata el estudio. Confirmando y acepto que se me ha informado sobre el estudio y que puedo hacer cualquier pregunta durante la realización del mismo. Confirmando haber recibido una explicación verbal y escrita del proyecto y los objetivos del estudio. Acepto que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi atención médica inmediata y posterior. Acepto que mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Confirmando que recibí una copia de la hoja de información.

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

_____	_____
Nombre y firma del entrevistado	Fecha
_____	_____
Firma testigo 1	Fecha
_____	_____
Firma del testigo 2	Fecha
_____	_____
Firma del Entrevistador	Fecha

INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Su muestra será utilizada para crear un banco de ADN, es decir, su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio. SI USTED ACEPTA QUE SU MUESTRA DE SANGRE SEA EMPLEADA PARA FUTUROS ESTUDIOS GENÉTICOS, MANTENIENDO LA CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO, POR FAVOR FIRME EN EL SIGUIENTE ESPACIO.

Nombre completo: _____

Firma: _____

Anexo 2. Consentimiento informado (controles)



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO
“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (CONTROLES)

TÍTULO: “Evaluación de los niveles séricos de IL-6, la letalidad y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en individuos con intento de morir por suicidio y controles”

Investigador principal: Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate

Estimado Señor (a):

Le estamos invitando a participar en un estudio de investigación de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco en colaboración con las siguientes instituciones: Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental Villahermosa, Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez” y Hospital General de Comalcalco “Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal”.

Este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Por favor lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

OBJETIVO

Estudiar por medio de entrevistas y escalas a individuos que presentaron un intento de morir por suicidio a lo largo de su vida y compararlos con personas sin intento de suicidio como usted. Además, evaluar los niveles séricos de IL-6, la letalidad del intento de suicidio y el polimorfismo rs2228145 del gen *IL-6R* (análisis genético) y comparar con sujetos sin antecedentes de intento de morir por suicidio (grupo control).

INFORMACIÓN IMPORTANTE

Para el estudio, requerimos de su cooperación para obtener con la mayor cantidad posible de información. Además, para el diagnóstico y evaluación de los participantes se utilizarán entrevistas

médicas y se requerirá de una muestra sanguínea de usted para estudiar algunos genes candidatos y moléculas (como la interleucina 6) que se han relacionado con la conducta suicida, en particular, con el intento de suicidio y compararlos con sujetos sin eventos previos de intento de morir por suicidio.

PROCEDIMIENTOS

Los sujetos que acepten participar y cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este estudio, serán entrevistados por psiquiatras y se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Valoración diagnóstica por especialista en psiquiatría (para descartar otra enfermedad mental y verificar el no antecedente de intento de morir por suicidio).
2. Entrevista y cuestionarios para obtener información sociodemográfica (edad, estado civil, escolaridad, etc.) y clínica (consumo de alcohol y tabaco).
3. Medición de talla, peso y cálculo de IMC (índice de masa corporal).
4. Toma de muestra sanguínea. La cantidad total de sangre que se extraerá para el estudio es de aproximadamente 10 mL (en comparación, la cantidad total de sangre que se toma en una donación de sangre para la Cruz Roja es de 450 mL). Será necesario que se presente en ayuno de 12 horas (no haber ingerido exceso de bebidas alcohólicas).

RIESGOS E INCONVENIENTES

El riesgo por la extracción de sangre es mínimo y puede relacionarse con la aparición de un hematoma (moretón). Sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado. Después del estudio, usted podrá reincorporarse de inmediato a sus actividades cotidianas.

CONSIGNAS

1. Se pedirá su cooperación para realizar las entrevistas.
2. Las entrevistas y el estudio genético serán sin cargo económico alguno.
3. La participación en este estudio es voluntaria y previa consulta con los investigadores asignados.

BENEFICIOS

1. Las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor la naturaleza de la conducta suicida, los niveles séricos de IL-6, el intento de morir por suicidio, la letalidad del intento de suicidio y la genética (estudio del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R*) y compararlo con personas sin antecedentes previos de intento de morir por suicidio (como usted), lo que pensamos podría repercutir favorablemente en la investigación y el manejo de la conducta suicida.
2. Usted podrá discutir con el responsable del proyecto sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
3. Indirectamente usted ayudará a individuos con intento de morir por suicidio a contribuir con el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la conducta suicida, en particular del intento de suicidio, así como a implementar medidas y estrategias que promuevan la prevención del suicidio.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Por lo tanto, se le asignará un código a su expediente y su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se generen con la información proporcionada.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y DERECHO A FINALIZAR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La participación en este estudio es voluntaria y gratuita, por lo que no recibirá remuneración económica por ser incluido. Si decide participar, se le pedirá que coloque su firma en esta hoja de consentimiento. Usted está en todo el derecho de rehusarse a participar en el estudio o incluso, retirarse en cualquier momento si así lo desea.

DISPOSICIONES GENERALES

Si usted tiene necesidad de información complementaria no dude en comunicarse con el responsable del proyecto: Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate, al teléfono (+52) 9933581500 ext. 6900 o con el departamento de salud mental de este hospital durante horas regulares de trabajo.

Confirmando que he leído la hoja de información y de qué se trata el estudio. Confirmando y acepto que se me ha informado sobre el estudio y que puedo hacer cualquier pregunta durante la realización del mismo. Confirmando haber recibido una explicación verbal y escrita del proyecto y los objetivos del estudio. Acepto que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi atención médica inmediata y posterior. Acepto que mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Confirmando que recibí una copia de la hoja de información.

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

_____	_____
Nombre y firma del entrevistado	Fecha
_____	_____
Firma testigo 1	Fecha
_____	_____
Firma del testigo 2	Fecha
_____	_____
Firma del Entrevistador	Fecha

INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Su muestra será utilizada para crear un banco de ADN, es decir, su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio. SI USTED ACEPTA QUE SU MUESTRA DE SANGRE SEA EMPLEADA PARA FUTUROS ESTUDIOS GENÉTICOS, MANTENIENDO LA CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO, POR FAVOR FIRME EN EL SIGUIENTE ESPACIO.

Nombre completo: _____

Firma: _____

Anexo 3. Publicación del proyecto de doctorado

Año de publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	International Journal of Environmental Research and Public Health	4.614	Primer autor



Article

High Serum Levels of IL-6 Are Associated with Suicide Attempt but Not with High Lethality Suicide Attempts: A Preliminary Case–Control Study

Rosa Giannina Castillo-Avila ^{1,2}, Norma Della Genis-Mendoza ^{3,4}, Isela Esther Juárez-Rojop ¹, María Lilia López-Narváez ⁵, Diana María Dionisio-García ¹, Germán Alberto Nolasco-Rosales ¹, Miguel Ángel Ramos-Méndez ¹, Yaxel Hernández-Díaz ¹, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate ¹, Thelma Beatriz González-Castro ^{6,7} and Humberto Nicolini ^{1,8}

Citation: Castillo-Avila, R.G.; Genis-Mendoza, N.D.; Juárez-Rojop, I.E.; López-Narváez, M.L.; Dionisio-García, D.M.; Nolasco-Rosales, G.A.; Ramos-Méndez, M.Á.; Hernández-Díaz, Y.; Tovilla-Zárate, C.A.; González-Castro, T.B.; et al. High Serum Levels of IL-6 Are Associated with Suicide Attempts but Not with High Lethality Suicide Attempts: A Preliminary Case–Control Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 14733. <https://doi.org/10.3390/ijerph190214733>

Academic Editors: José Carlos de Souza and Kelly Graciela Giacchino Vidales

Received: 5 October 2021
Accepted: 7 November 2021
Published: 9 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2022 by the author(s); licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

¹ División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa 29000, México

² Laboratorio de Genética de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México 04530, México

³ Hospital Clínico Nolasco, Dr. Gilberto Gómez Masa³, Secretaría de Salud, Tuxtla Gutiérrez 29005, México

⁴ División Académica de Medicina, Facultad de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez 29005, México

⁵ División Académica de Estudios de Posgrado de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalte 29000, México

⁶ Correspondence: thelma.gonzalezcastro@unjuat.mx (T.B.G.-C.); hnicolini@unjuat.mx (H.N.); Tel.: +52-993318420 (ext. 4900) (T.B.G.-C.); +52-99331800 (ext. 1397) (H.N.)

⁷ These authors contributed equally to this work.

Abstract: Suicide attempts are an emerging health problem around the world. Increased levels of IL-6 have been associated with suicidal behavior. Therefore, the aims of this study were to evaluate the serum levels of IL-6 and to identify with suicide attempts and a comparison group and to associate the IL-6 levels with the lethality of the suicide attempt. Additionally, we associated the rs223145 polymorphism of the IL6R gene with suicide attempts or with the IL-6 serum levels. Suicide attempts and their lethality were evaluated using the Columbia Suicide Severity Rating Scale. The serum concentrations of IL-6 were measured by the ELISA technique in individuals with suicide attempts and then compared to a control group. The rs223145 polymorphism of the IL6R gene was analyzed by real-time polymerase chain reaction. We found elevated serum levels of IL-6 in the suicide attempt group when compared to the control group ($p = 0.037$, $p = 0.002$). However, we found no differences of the IL-6 levels between high and low lethality. The IL6R gene polymorphism rs247949 was not associated with suicide attempts. Our data suggest that IL-6 serum is increased in individuals with suicide attempts.

Keywords: suicide attempt; IL-6; serum; polymorphic; IL6R gene; lethality

1. Introduction

Suicide attempts are defined as an act in which an individual harms himself or herself with the intent to die, but he or she survives [1]. This represents an important global public health problem, with a subgroup of people at high risk of dying [2].

Each year, approximately 700,000 people die by suicide [3]. It is estimated that, for every completed suicide, there are around 20 suicide attempts worldwide; nonetheless, some reports indicate that some countries have higher rates of suicide fatalities, such as 13% of all suicide attempts are fatal [4–6].

Anexo 4. Publicaciones del periodo doctoral

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2023	Journal of Cardiovascular Development and Disease	4.415	Primer autor



Systematic Review

Association between Genetic Variants of *CELSR2-PSRC1-SORT1* and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis

Rosa Giannina Castillo-Avila ^{1,*}, Thelma Beatriz González-Castro ^{2,†}, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate ³, José Jaime Martínez-Magaña ⁴, María Lilia López-Narváez ⁵, Isela Esther Juárez-Rojop ¹, Pedro Iván Arias-Vázquez ³, Verónica Marusa Borgonio-Cuadra ⁶, Nonanzit Pérez-Hernández ^{7,*} and José Manuel Rodríguez-Pérez ^{7,*}

¹ División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa 86100, Mexico

² División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez 86205, Mexico

³ División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco 86658, Mexico

⁴ Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Mexico City 14610, Mexico

⁵ Hospital Chiapas Nos Une Dr. Gilberto Gómez Maza, Secretaría de Salud de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez 29045, Mexico

⁶ Departamento de Medicina Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra, Ciudad de México 14389, Mexico

⁷ Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México 14080, Mexico

* Correspondence: nonanzit.perez@cardiologia.org.mx (N.P.-H.); jose.rodriguez@cardiologia.org.mx (J.M.R.-P.); Tel.: +52-55-55732911 (ext. 26301) (N.P.-H. & J.M.R.-P.)

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Castillo-Avila, R.G.; González-Castro, T.B.; Tovilla-Zárate, C.A.; Martínez-Magaña, J.J.; López-Narváez, M.L.; Juárez-Rojop, I.E.; Arias-Vázquez, P.I.; Borgonio-Cuadra, V.M.; Pérez-Hernández, N.; Rodríguez-Pérez, J.M. Association between Genetic Variants of *CELSR2-PSRC1-SORT1* and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2023**, *10*, 91. <https://doi.org/10.3390/jcdd10030091>

Academic Editors: Gerhard Kostner and Karam Kostner

Received: 1 October 2022
Revised: 11 February 2023
Accepted: 15 February 2023
Published: 21 February 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Received: 1 October 2022
Revised: 11 February 2023
Accepted: 15 February 2023
Published: 21 February 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: A cluster of three genes *CELSR2*, *PSRC1*, and *SORT1* has been associated with cardiovascular diseases. Thus, the aim of this study was (i) to perform a systematic review and updated meta-analysis of the association of three polymorphisms (rs646776, rs599839, and rs464218) of this cluster with cardiovascular diseases, and (ii) to explore by PheWAS signals of the three SNPs in cardiovascular diseases and to evaluate the effect of rs599839 with tissue expression by in silico tools. Three electronic databases were searched to identify eligible studies. The meta-analysis showed that the rs599839 (allelic OR 1.19, 95% CI 1.13–1.26, dominant OR 1.22, 95% CI 1.06–1.39, recessive OR 1.23, 95% CI 1.15–1.32), rs646776 (allelic OR 1.46, 95% CI 1.17–1.82) polymorphisms showed an increased risk for cardiovascular diseases. PheWas analysis showed associations with coronary artery disease and total cholesterol. Our results suggest a possible involvement of the *CELSR2-PSRC1-SORT1* cluster variants in the risk association of cardiovascular diseases, particularly coronary artery disease.

Keywords: *CELSR2*; *PSRC1*; *SORT1*; cardiovascular diseases; meta-analysis

1. Introduction

Nowadays, cardiovascular diseases (CVDs) are defined as the “pathological processes involving the cardiovascular system such as the heart, the blood vessels, or the pericardium” by the Medical Subject Headings criteria (MeSH). The American Heart Association, until 2020, reported that cardiovascular diseases represented the leading cause of mortality worldwide, with approximately 18.6 million deaths and 523 million cases since records began [1]. In this sense, despite technological advances in the diagnosis and treatment of CVDs, they are the principal contributor to disabilities and decreased quality of life in the population [2].

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2023	Pain management nursing	2.356	Coautor

ARTICLE IN PRESS

JID: YJPMN [mNS; March 6, 2023; 8:26]

Pain Management Nursing xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Pain Management Nursing

journal homepage: www.painmanagementnursing.org




Original Research

Chronic Pain and Depression are Increased in Outpatient Adults with Somatic Symptoms from Secondary Health Care Services

Ana Fresán^{*}, Thelma Beatriz González-Castro^{†,1}, Sherezada Pool-García[‡], Carlos Alfonso Tovilla-Zárate^{§,1}, Juan Pablo Sánchez de la Cruz[§], María Lilia López-Narváez^{||}, Rosa Giannina Castillo-Avila[¶], Miguel Ángel Ramos-Méndez[¶]

^{*}Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

[†]Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Jalpa de Méndez, Tabasco, México

[‡]Hospital General de Comalcalco "Dr. Desiderio G. Rosado Carvajal", Secretaría de Salud, Comalcalco, Tabasco, México

[§]Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Comalcalco, Tabasco, México

^{||}Hospital Chiapas Nos Une Dr. Gilberto Gómez Maza, Secretaría de Salud, de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México

[¶]Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, Villahermosa, Tabasco, México

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 February 2022
Received in revised form 13 December 2022
Accepted 11 February 2023
Available online xxx

Keywords:

somatization
health care services
pain intensity
depression

ABSTRACT

Background: Somatic symptom disorder is described as excessive thoughts, feelings, or behaviors related to physical symptoms. The presence of somatic symptoms has been associated with depression, alexithymia, and the presence of chronic pain. Individuals with somatic symptom disorder are frequent attenders of primary health care services.

Aim: We focused on investigating if the presence of psychological symptoms, alexithymia, or pain could be risk factors for somatic symptoms in a secondary health care service.

Methods: A cross-sectional and observational study. A total of 136 Mexican individuals who regularly attend a secondary health care service were recruited. The Visual Analogue Scale for Pain Assessment, the Symptom Checklist 90, and the Patient Health Questionnaire-15 were applied.

Results: Of all the participants, 45.2% showed somatic symptoms. We observed that these individuals more frequently presented with complaints of pain ($\chi^2 = 18.4, p < .001$), as well as more severe ($t = -4.6, p < .001$), and prolonged ($\chi^2 = 4.9, p = 0.02$). They also exhibited higher severity in all psychological dimensions assessed ($p < .001$). Finally, cardiovascular disease ($t = 2.52, p = .01$), pain intensity ($t = 2.94, p = .005$), and SCL-90 depression ($t = 7.58, p < .001$) were associated with somatic symptoms.

Conclusions: In this study, we observed a high frequency of somatic symptoms in outpatients attending secondary health care services. They may be accompanied by comorbid cardiovascular conditions, higher pain intensity, and other mental health-related symptoms, which may aggravate the general clinical picture presented by the patient seeking health care. The presence and severity of somatization should be taken into consideration in the first and second level health care services for an early mental state evaluation and treatment of these outpatients to have a better clinical assessment and health outcome.

© 2023 American Society for Pain Management Nursing. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Somatic symptom disorder is described by the DSM-5 as excessive thoughts, feelings, or behaviors related to physical symptoms (American Psychiatric Association et al., 2013; Kurlansik et al., 2016); it is described by others as physical symptoms that are inconsistent or disproportionate to the physical examination, clinical

history, laboratory studies, and even research findings (Malas et al., 2017). The prevalence has been reported to be 4.4%-19% in the general population and 7.3 %-35% in individuals who attend primary and secondary health care services (Kurlansik et al., 2016). Current diagnostic criteria will depend on prior evaluation by appropriate personnel and identification of symptoms, such as excessive feelings, thoughts, or behaviors related to associated health problems, spending excessive energy and time on health problems, as well as the appearance of distressing symptoms that have a significant effect on daily life. The symptomatic state of the disease is persistent with a duration greater than six months; however, any symptom may not present continuously in patients (Henningsen, 2018).

¹ Address correspondence to Dr. Thelma Beatriz González Castro, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Jalpa de Méndez, Tabasco, Carretera Estatal Libre Villahermosa-Comalcalco Km. 27+000 s/n Ranchería Ribera Alta, C.P. 86205, Tabasco, México. Dr. Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Ranchería Sur, Cuarta Sección, C.P. 86650, Comalcalco, Tabasco, México.

E-mail address: alfonso.tovillaz@yahoo.com.mx (CA. Tovilla-Zárate).

<https://doi.org/10.1016/j.pmn.2023.02.004>

1524-9042/© 2023 American Society for Pain Management Nursing. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: A. Fresán, T.B. González-Castro, S. Pool-García et al., Chronic Pain and Depression are Increased in Outpatient Adults with Somatic Symptoms from Secondary Health Care Services, Pain Management Nursing, <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2023.02.004>

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2023	European archives of psychiatry and clinical neuroscience	5.760	Coautor

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
<https://doi.org/10.1007/s00406-022-01500-x>

ORIGINAL PAPER



Association between the *HTR1A* rs6295 gene polymorphism and suicidal behavior: an updated meta-analysis

Yazmin Hernández-Díaz¹ · Carlos Alfonso Tovilla-Zárate² · Rosa Giannina Castillo-Avila³ · Isela Esther Juárez-Rojop³ · Alma Delia Genis-Mendoza⁴ · María Lilia López-Narváez⁵ · Guillermo Efrén Villar-Juárez⁶ · Thelma Beatriz González-Castro¹

Received: 24 February 2022 / Accepted: 27 September 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Abstract

Several association studies have indicated that the *HTR1A* gene is associated with suicidal behavior (SB). Thus, a systematic assessment of the association of *HTR1A* was performed based on a literature review and pooled analysis. Four electronic databases were comprehensively searched to find and pinpoint all case-control articles related to this study. When analyzing the genetic association with SB, data were divided into: (A) SB cases vs. healthy controls and (B) SB cases vs. psychiatric controls. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were assessed as measures of association. Heterogeneity among included studies was analyzed using sensitivity test and Q statistics. Publication bias was also explored by Egger and rank correlation test. Thirteen case-control studies were selected in this meta-analysis, involving 2817 SB patients, 2563 healthy controls and 545 psychiatric controls. In the overall comparison between SB cases and healthy controls, result showed that the rs6295 polymorphisms of *HTR1A* gene was associated with SB, but only when using the recessive model (OR = 2.21, 95% CI = 1.80–2.71, $P < 0.001$). In the smaller sample size comparison between SB and psychiatric controls, no significant association was detected with rs6295 in any of the five genetics models tested. The present meta-analysis suggests that rs6295 polymorphism of *HTR1A* gene could increase the risk for SB. Well-designed studies with more patients will be required to validate these results.

Keywords *HTR1A* · rs6295 · Polymorphism · Suicidal behavior · Meta-analysis

✉ Thelma Beatriz González-Castro
thelma.glez.castro@gmail.com

¹ División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera Estatal Libre Villahermosa-Comalcalco Km. 27+000 S/N Ranchería Ribera Alta, 86205 Jalpa de Méndez, Tabasco, Mexico

² División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, Mexico

³ División Académica de Ciencias de La Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, Mexico

⁴ Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas Y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, Mexico

⁵ Hospital Chiapas Nos Une Dr. Gilberto Gómez Maza, Secretaría de Salud de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, Mexico

⁶ Escuela de Ciencias de La Salud, Universidad Anahuac Querétaro, Querétaro, Mexico

Introduction

Suicidal behavior (SB) means any self-inflicted action that could cause the death of a person [20]. SB is complex in etiology due to several risk factors including the presence of co-occurring psychiatric disorders, social stresses and complex gene-environment interactions [25]. In this sense, SB has been associated with the serotonergic system.

Serotonin has been extensively studied in several psychiatric disorders, such as SB. Serotonin (5-HT) is a monoamine neurotransmitter that is synthesized from the hydroxylation of tryptophan. The 5-HT_{1A} receptors are responsible for mediating serotonin action. Moreover, 5-HT_{1A} autoreceptor is a key component of serotonin circuitry, which functions as the major somatodendritic autoreceptor on 5-HT neurons to inhibit the activity of the entire serotonergic system [18, 19].

The *HTR1A* gene encodes the 5-HT_{1A} receptor and is located on chromosome 5q11.2–13. *HTR1A* is an intronless gene approximately 2200 bp in size, including an

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	Obesity Research & Clinical Practice	5.214	Coautor

ARTICLE IN PRESS

Obesity Research & Clinical Practice xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Obesity Research & Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/orcp



Reproducibility and safety of the 30" sit to stand test in individuals with obesity and cardiovascular risk factors

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Keywords
Sit to Stand test
Obesity
Overweight

Background: The 30" sit to stand test is a submaximal exercise test that assesses functional capacity and it has been validated for various pathologies. Although it has been used in individuals with obesity, its reproducibility in this population has not yet been determined. The main objective of this study was to determine the reproducibility and safety of the 30" sit to stand test in individuals with overweight or obesity and with cardiovascular risk factors.

Methods: A cross-sectional study was performed. Individuals with obesity or overweight who also presented cardiovascular risk factors were evaluated with the 30" sit to stand test. The reproducibility and safety of the 30" sit to stand test were determined, as well as its association with other functional tests and anthropometric characteristics.

Results: 59 individuals (27 men, 32 women) with obesity or overweight and cardiovascular risk factors, aged 57.93 (9.62) years, were included in the study. The 30" sit to stand test showed good overall reproducibility (0.907 ICC) and significant correlation with the 6-minute walk test, handgrip strength test, body fat percentage and waist - height index, with a similar hemodynamic response to the 6-minute walk test.

Conclusion: The 30" sit to stand test is a highly reproducible and safe test for individuals with obesity and cardiovascular risk factors, with a significant correlation to anthropometric characteristics and other functional tests regularly used for the evaluation of individuals with obesity.

Introduction

The increase in adipose tissue has been related to poor muscle function and sarcopenia. Fat infiltration in muscle tissue promotes low-grade inflammation, increases interleukin-6 and myostatin levels, decreases irisin production; it also increases oxidative stress, mitochondrial dysfunction, alteration in insulin signaling and muscle atrophy [4, 11]. To assess muscle function in individuals with obesity, several tests have been used [2,5] including variants of the sit to stand test [8-10]; however, the reproducibility of the 30" sit to stand test (30" STST) has not been established in obesity. Therefore, the objectives of our study were to determine the reproducibility of the 30" STST in individuals with overweight or obesity who also present cardiovascular risk factors; to evaluate its safety and its association with anthropometric measurements and other functional tests regularly used to evaluate individuals with obesity.

Methods

A study with a cross-sectional design was performed. Individuals of both genders, with a diagnosis of overweight (BMI > 25) or obesity (BMI > 30), older than 30 years, with or without metabolic syndrome, who attended the Prevention of Metabolic Syndrome, Obesity and Malnutrition Center of the Juarez Autonomous University of Tabasco between July and December 2020 and agreed to participate in the study, were included.

The medical history and sociodemographic characteristics were collected through the application of questionnaires. The anthropometric evaluation included weight, height, waist circumference, triceps skin-fold and limbs length; with these data, the body mass index (BMI) [1], waist-height index (WHI) [1] and body fat percentage (BFP) [6] were calculated.

The 30" STST was performed following the specifications mentioned in other studies that evaluated individuals with obesity [8]. The test was performed on the first day of the evaluation, then three days later by a second evaluator. The repetitions achieved in the first and second evaluations were recorded, as well as the best performance obtained. Absolute (watts) and relative (watts / body weight) muscle power were calculated by adapting the equations used by Valenzuela et al. [10]: Muscle power (W) = ((Length of lower limb in meters - 0.43) × (body mass) × (9.8) × (repetitions performed / 30)).

Additionally, hand-grip strength (HGS) was evaluated using a digital hand-grip dynamometer; the absolute (kilograms-force) and relative (kilograms/weight in kilograms) grip strength were determined [5]. The six-minute walk test (6MWT) was performed following the recommendations for individuals with obesity [2], where the meters walked were registered. In all functional tests, hemodynamic variables were measured before the test and immediately after the test.

Data analysis was performed using the SPSS version 20.0. The reproducibility of the 30" STST was determined using the intra-class correlation coefficient. The association of the 30" STST with other functional tests and anthropometric variables was established with the

<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2022.10.002>

Received 17 September 2022; Received in revised form 3 October 2022; Accepted 6 October 2022

1871-403X/© 2022 Asia Oceania Association for the Study of Obesity. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article as: Samuel Lázaro-Martínez, *Obesity Research & Clinical Practice*, <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2022.10.002>

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	Journal of Psychiatric Research	5.25	Coautor

Journal of Psychiatric Research 153 (2022) 90–98

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires




Cannabis smoking increases the risk of suicide ideation and suicide attempt in young individuals of 11–21 years: A systematic review and meta-analysis

Ana Fresán^a, Diana María Dioniso-García^b, Thelma Beatriz González-Castro^{c,**}, Miguel Ángel Ramos-Méndez^b, Rosa Giannina Castillo-Avila^b, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate^{d,*}, Iela Esther Juárez-Rojop^b, María Lilia López-Narváez^e, Alma Delia Genis-Mendoza^f, Humberto Nicolini^g

^a Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, Mexico
^b Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, Villahermosa, Tabasco, Mexico
^c Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Jalpa de Méndez, Tabasco, Mexico
^d Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Comalcalco, Tabasco, Mexico
^e Hospital General de Yajalon "Dr. José Manuel Velasco Siles", Secretaría de Salud, Yajalon, Chiapas, Mexico
^f Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Servicios de Atención Psiquiátrica (SAP), Secretaría de Salud, Ciudad de México, Mexico
^g Laboratorio de Enfermedades Psiquiátricas, Neurodegenerativas y Adicciones, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Ciudad de México, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:
 Suicide attempt
 Suicidal ideation
 Suicide planning
 Cannabis
 Adolescence
 Young adults

ABSTRACT

Background: Cannabis is the most frequently consumed drug around the world. Its use has been associated with increased suicide behaviors; nonetheless, the association of cannabis smoking and suicide ideation in adolescents has not yet been established. The aim of this systematic review and meta-analysis was to evaluate the risk of suicide attempt, suicidal ideation or suicide planning in individuals of 11–21 years of age who smoke cannabis.
Methods: We performed an online searched using PubMed, EBSCO and Science Direct databases, up to July 2021. We calculated odds ratio with 95% confidence intervals to evaluate the association between suicide attempt, suicidal ideation or suicide planning and cannabis smoking in individuals of 11–21 years of age.
Results: Twenty studies reported suicide attempts in 34,859 young individuals, suicidal ideation in 26, 937 individuals, and suicide planning in 9054 young individuals. We found an increased risk of suicide attempt in cannabis smokers than in non-cannabis users (OR: 2.33; 95% CI: 1.78–3.05; Z p value: <0.0001; I² = 97.12%), as well as a significant association between cannabis smoking and suicidal ideation (OR: 2.04; 95%CI: 1.64–2.53; Z p value: <0.001; I²: 94.88) and suicide planning (OR: 1.674; 95% CI: 1.554–1.804; Z p value: 0.000; I²: 92.609). Subgroup analyses showed that American teens have an increased risk of suicidal ideation; the meta-regression analysis revealed that age was negatively associated with the risk of suicide attempt.
Conclusions: This meta-analysis shows that cannabis smoking increased the risk of suicide attempt, suicidal ideation and suicide planning in young individuals of 11–21 years of age. The high risk of suicide behaviors could vary depending on the population studied; therefore, more studies are necessary to corroborate the risk of presenting suicide behaviors in individuals of 11–21 years of age who smoke cannabis.

Author statement

Conceptualization AF, TBGC, CATZ, IEJR, MLLN, ADGM, HN; data curation DMDG, MARM, RGCA; formal analysis AF, TBGC, CATZ, IEJR, MLLN, ADGM, HN; funding acquisition AF, TBGC, CATZ, IEJR, MLLN,

ADGM, HN; investigation AF, DMDG, TBGC, MARM, RGCA, CATZ, IEJR, MLLN, ADGM, HN; methodology TBGC, CATZ, IEJR, MLLN; project administration TBGC, CATZ, IEJR, MLLN; resources AF, TBGC, CATZ, IEJR, MLLN, ADGM, HN; software TBGC, CATZ, IEJR; supervision AF, TBGC, CATZ, IEJR, MLLN, ADGM, HN; validation MARM, RGCA, MLLN,

* Corresponding author. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Ranchería Sur, Cuarta sección, C.P. 86650, Comalcalco, Tabasco, Mexico.

** Corresponding author. Carretera estatal libre Villahermosa-Comalcalco km 27 S/N, Ranchería, C.P. 86205, Jalpa de Méndez, Tabasco, Mexico.
 E-mail addresses: thelma.glez.castro@gmail.com (T.B. González-Castro), alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx (C.A. Tovilla-Zárate).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.06.053>

Received 1 October 2021; Received in revised form 20 May 2022; Accepted 24 June 2022

Available online 1 July 2022

0022-3956/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation	3.412	Autor de correspondencia

Meta-Analysis > Am J Phys Med Rehabil. 2022 Sep 1;101(9):816-825.

doi: 10.1097/PHM.0000000000001918. Epub 2021 Nov 18.

Hypertonic Dextrose Prolotherapy, an Alternative to Intra-Articular Injections With Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis

Pedro Iván Arias-Vázquez, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Rosa Giannina Castillo-Avila, Blanca Gabriela Legorreta-Ramírez, María Lilia López-Narváez, Russell Arcila-Novelo, Thelma Beatriz González-Castro

Affiliations + expand

PMID: 34740224 DOI: 10.1097/PHM.0000000000001918

Abstract

Intra-articular injections with hyaluronic acid are recommended in the treatment of knee osteoarthritis; however, hypertonic dextrose prolotherapy has been reported as effective and safe. The aim was to evaluate the effectiveness of hypertonic dextrose prolotherapy for pain reduction and improvement of function in individuals with knee osteoarthritis in comparison with hyaluronic acid by meta-analysis. The search was performed in electronic databases. Six studies were included (395 participants). No statistically significant differences were found between prolotherapy and hyaluronic acid in pain control in the short-term; however, in the subanalysis that included only the studies that used intra-articular injection within the prolotherapy scheme, an effect was found in favor of the prolotherapy groups ($d = -1.33$; 95% confidence interval, -2.50 to -0.16 ; $P(z) = 0.03$). Also, an effect was found in favor of the prolotherapy group in the improvement in function ($d = -1.05$; 95% confidence interval, -2.03 to -0.08 ; $P(z) = 0.03$). No major adverse reactions or side effects were reported in any of the studies. Hypertonic dextrose prolotherapy seems to be an effective intervention to decrease pain and improve function in knee osteoarthritis, with efficacy similar to intra-articular

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

Conflict of interest statement

Similar articles

References

Publication types

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	Biomedicines	4.757	Coautor



Systematic Review

Increased Levels of HbA1c in Individuals with Type 2 Diabetes and Depression: A Meta-Analysis of 34 Studies with 68,398 Participants

Alma Delia Genis-Mendoza ^{1,†}, Thelma Beatriz González-Castro ^{2,†}, Gisselle Tovilla-Vidal ³, Isela Esther Juárez-Rojop ³, Rosa Giannina Castillo-Avila ³, María Lilia López-Narváez ⁴, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate ^{5,†}, Juan Pablo Sánchez-de la Cruz ⁵, Ana Fresán ⁶ and Humberto Nicolini ^{1,*}

- Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México 14610, Mexico
 - División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez 86040, Tabasco, Mexico
 - División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa 86100, Tabasco, Mexico
 - Hospital Chiapas Nos Une “Dr. Gilberto Gómez Maza”, Secretaría de Salud de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez 29045, Chiapas, Mexico
 - División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco 86040, Tabasco, Mexico
 - Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México 14370, Mexico
- * Correspondence: alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx (C.A.T.-Z.); hnicolini@inmegen.gob.mx (H.N.); Tel.: +52-993-358-1500 (ext. 6901) (C.A.T.-Z.); +52-5350-1900 (ext. 1197) (H.N.)
† These authors contributed equally to this work.



Citation: Genis-Mendoza, A.D.; González-Castro, T.B.; Tovilla-Vidal, G.; Juárez-Rojop, I.E.; Castillo-Avila, R.G.; López-Narváez, M.L.; Tovilla-Zarate, C.A.; Sánchez-de la Cruz, J.P.; Fresán, A.; Nicolini, H. Increased Levels of HbA1c in Individuals with Type 2 Diabetes and Depression: A Meta-Analysis of 34 Studies with 68,398 Participants. *Biomedicines* **2022**, *10*, 1919. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081919>

Academic Editor: Anand Rotte

Received: 27 May 2022

Accepted: 23 July 2022

Published: 8 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Glycosylated hemoglobin is used to diagnose type 2 diabetes mellitus and assess metabolic control. Depression itself has been associated with high levels of HbA1c in individuals with T2DM. The association between diabetes and depression suggests the usefulness of determining HbA1c as a biological marker of depressive symptoms. The aim of this study was to determine HbA1c levels in individuals with T2DM with vs. without depression. Additionally, we analyzed the influence of pharmacological treatments, time of evolution, and complications of disease. We performed a literature search in different databases published up to January 2020. A total of 34 articles were included. Our results showed that individuals with T2DM with depression showed increased levels of HbA1c in comparison to individuals with T2DM without depression ($d = 0.18$, 95% CI: 0.12–0.29, $p(Z) < 0.001$; $I^2 = 85.00$). We also found that HbA1c levels remained elevated in individuals with T2DM with depression who were taking hypoglycemic drugs ($d = 0.20$ 95% CI: 0.11–0.30, $p(Z) < 0.001$; $I^2 = 86.80$), in individuals with less than 10 years of evolution ($d = 0.17$ 95% CI: 0.09–0.26, $p(Z) = 0.001$; $I^2 = 66.03$) and in individuals with complications of the disease ($d = 0.17$, 95% CI: 0.07–0.26, $p(Z) < 0.001$; $I^2 = 58.41$). Our results show that HbA1c levels in individuals with T2DM with depression are significantly increased compared to controls with T2DM without depression. Additionally, these levels remained elevated in individuals who were taking hypoglycemic drugs, those with less than 10 years of disease evolution, and those with complications related to diabetes. It is necessary to examine the existence of a diabetes–HbA1c–depression connection.

Keywords: diabetes; HbA1c; depression; hypoglycemic drug; complications

1. Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease. Globally, the prevalence of type 2 diabetes mellitus is already high, and it is increasing everywhere in the

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	International Journal of Environmental Research and Public Health	4.614	Coautor



Article

Gender Differences in Suicide and Homicide Rates in Mexico City during 2019

Humberto Nicolini ^{1,*}, Juan Pablo Sánchez-de la Cruz ^{2,†}, Rosa Giannina Castillo Avila ³, María Lilia López-Narvaéz ⁴, Thelma Beatriz González-Castro ⁵, Sophia Chávez-Manjarrez ¹, José Eduardo Montes-de-Oca ¹, Jaime Martínez Magaña ¹, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate ^{1,*} and Alma Delia Genis Mendoza ^{1,6,*}

- ¹ Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México 14610, Mexico; hnicolini@inmegen.gob.mx (H.N.); dramarili@hotmail.com (S.C.-M.); ansesaos7@gmail.com (J.E.M.-d.-O.); jimy.10.06@gmail.com (J.M.M.)
- ² División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco 86658, Mexico; jpsanchez94@gmail.com
- ³ División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa 86100, Mexico; gianninaavila2012@hotmail.com
- ⁴ Hospital Chiapas Nos Une Dr. Gilberto Gómez Maza, Secretaría de Salud de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez 29045, Mexico; dralilialonar@yahoo.com.mx
- ⁵ División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez 86205, Mexico; thelma.glez.castro@gmail.com
- ⁶ Servicios de Atención Psiquiátrica, Hospital Psiquiátrico Infantil “Juan N. Navarro”, Mexico City 14080, Mexico
- * Correspondence: alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx (C.A.T.-Z.); adgenis@inmegen.gob.mx (A.D.G.M.); Tel./Fax: +52-9933581500 (ext. 6901) (C.A.T.-Z.); +52-53501900 (ext. 1197) (A.D.G.M.)
- † These authors contributed equally to this work.



Citation: Nicolini, H.; Sánchez-de la Cruz, J.P.; Castillo Avila, R.G.; López-Narvaéz, M.L.; González-Castro, T.B.; Chávez-Manjarrez, S.; Montes-de-Oca, J.E.; Martínez Magaña, J.; Tovilla-Zárate, C.A.; Genis Mendoza, A.D. Gender Differences in Suicide and Homicide Rates in Mexico City during 2019. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 8840. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148840>

Academic Editor: Jimmy T. Efrid

Received: 20 June 2022

Accepted: 18 July 2022

Published: 21 July 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Suicides and homicides are public health problems around the world. The rates of suicide and homicide have increased in the past years. The objectives of this study are to estimate the rates of suicide and homicide in Mexico City, and to determine the rates of suicide and homicide by sex in the different municipalities of Mexico City during 2019. Data analyzed were obtained from files of governmental organizations in Mexico City. From the general victims-in-research-folders, we choose “victims of crime” or “loss of life by suicide”, that happened in 2019. Sex and municipality of residence were obtained. The rate of suicide was of 5.65 cases per 100,000 habitants. Stratified by gender and by municipalities, the highest rates observed were 6.8 suicides per 100,000 males and 29.6 suicides per 100,000 females. The sex ratio was 4.2:1 (males: females). Regarding homicides, the rates were 16.68 homicides per 100,000 females and 67.41 homicides per 100,000 males. The Venustiano Carranza Municipality showed the highest homicide rate in men with 131.72 homicides per 100,000 males. The homicide sex ratio was 7.8:1. The findings of the present study highlight that death by suicide is more common in men with 7.8 more times than in women. The municipalities with higher deaths by suicide have lower rates of homicides and the municipalities with higher deaths by suicide showed lower rates of suicide in men.

Keywords: suicide; homicide; México City; rates and gender

1. Introduction

Violent deaths represent one of the main causes of death during the economically productive age [1]. In men, homicides and suicides represent one of the ten leading causes of death [1,2]. In this regard, homicide is defined as the unlawful death inflicted on a person with the intent to cause death or serious injury [3].

There are different types of homicides: (a) intentional homicide occurs when total responsibility is focused on the aggressor [4]; (b) unintentional homicide can be categorized

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	Frontiers in Psychiatry	5.435	Coautor

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Çiçek Hocaoglu,
Recep Tayyip Erdogan
University, Turkey

REVIEWED BY
Wen Min,
Guizhou Medical University, China
Yasin Hasan Balcioglu,
Bakirkoy Prof Mazhar Osman Training
and Research Hospital for Psychiatry,
Neurology, and Neurosurgery, Turkey
Maria Skibińska,
Poznan University of Medical
Sciences, Poland

*CORRESPONDENCE
Carlos Alfonso Tovilla-Zárate
alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx
Humberto Nicolini
hnicolini@inmegen.gob.mx

†These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Mood Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

RECEIVED 29 April 2022
ACCEPTED 30 June 2022
PUBLISHED 19 July 2022

CITATION
Genis-Mendoza AD,
Hernández-Díaz Y,
González-Castro TB,
Tovilla-Zárate CA, Castillo-Avila RG,
López-Narváez ML, Ramos-Méndez M
and Nicolini H (2022) Association
between *TPH1* polymorphisms and the
risk of suicide behavior: An updated
meta-analysis of 18,398 individuals.
Front. Psychiatry 13:932135.
doi: 10.3389/fpsy.2022.932135

COPYRIGHT
© 2022 Genis-Mendoza,
Hernández-Díaz, González-Castro,
Tovilla-Zárate, Castillo-Avila,
López-Narváez, Ramos-Méndez and
Nicolini. This is an open-access article
distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution License
(CC BY). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Association between *TPH1* polymorphisms and the risk of suicide behavior: An updated meta-analysis of 18,398 individuals

Alma Delia Genis-Mendoza^{1†}, Yazmín Hernández-Díaz^{2†},
Thelma Beatriz González-Castro²,
Carlos Alfonso Tovilla-Zárate^{3*}, Rosa Giannina Castillo-Avila⁴,
María Lilia López-Narváez⁵, Miguel Ángel Ramos-Méndez⁴
and Humberto Nicolini^{1*}

¹Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México, ²División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, México, ³División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, México, ⁴División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, México, ⁵Hospital Chiapas Nos Une "Dr. Gilberto Gómez Maza", Secretaría de Salud, Tuxtla Gutiérrez, México

Objectives: We aimed to examine the association of *TPH1* polymorphisms with the risk of suicide behavior (SB).

Design: Systematic review and meta-analysis.

Method: All relevant studies that evaluated the association between the A218C (rs1800532), A779C (rs1799913) and A6526G (rs4537731) polymorphisms and the susceptibility to SB published up to September 2021 were identified through a comprehensive systematic search in PubMed, Scopus, EBSCO and Science Direct electronic databases. The association between *TPH1* gene polymorphisms and SB was evaluated using inheritance models by odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Subgroup analyses, heterogeneity analyses, and publication bias were also tested in this meta-analysis.

Results: The meta-analysis for *TPH1* A218C revealed an increased risk of SB in the dominant model (OR = 1.11, 95%CI 1.01–1.22). We also observed a positive association in the allelic (OR = 1.13, 95%CI 1.05–1.21), homozygous (OR = 1.22, 95%CI 1.06–1.40), heterozygous (OR = 1.21, 95%CI 1.08–1.37) and dominant (OR = 1.21, 95%CI 1.09–1.34) inheritance models with the suicide attempt. Additionally, in the heterozygous (OR = 0.84, 95%CI 0.73–0.97) and dominant (OR = 0.79, 95%CI 0.68–0.91) inheritance models we detected an association with completed suicide. Based on ethnicity, an association of SB in the European population also was observed (OR = 1.29, 95%CI 1.12–1.51). However, for both A779C and A6526G polymorphisms we did not find evidence of an association with SB.

Conclusion: This meta-analysis suggests that the A218C polymorphism of *TPH1* gene could be a possible risk factor of SB. Future large-scale studies

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	International Journal of Psychiatry in Clinical Practice	2.750	Coautor

INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN CLINICAL PRACTICE
<https://doi.org/10.1080/13651501.2022.2100264>



REVIEW ARTICLE

Effect of risperidone on serum IL-6 levels in individuals with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis

Miguel Angel Ramos-Méndez^a, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate^b, Isele Esther Juárez-Rojop^a, Mario Villar-Soto^c, Alma Delia Genis-Mendoza^d, Thelma Beatriz González-Castro^e, María Lilia López-Narváez^f, José Jaime Martínez-Magaña^d, Rosa Giannina Castillo-Avila^a and Guillermo Efrén Villar-Juárez^g

^aDivisión Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Mexico; ^bDivisión Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Mexico; ^cHospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental, Villahermosa, Mexico; ^dLaboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, Mexico; ^eDivisión Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Mexico; ^fHospital Chiapas Nos Une Dr. Gilberto Gómez Maza, Secretaría de Salud de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, Mexico; ^gEscuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro, Mexico

ABSTRACT

Background: Risperidone has been significantly correlated with a direct effect of interleukin-6 (IL-6) levels in patients with schizophrenia. This fact allows the opportunity to link the probable immunomodulatory effect of antipsychotic medication. Specially, a proper functioning of IL-6 pathway plays a potential role in the treatment or development of schizophrenia.

Objective: Our primary aim was to perform a systematic review and meta-analysis to determine the effect of risperidone on IL-6 levels in individuals with schizophrenia.

Methods: Studies were identified through a systematic search using PubMed, Scopus, and Web of Science databases. The articles found were subjected to the inclusion and exclusion criteria; then, the mean and standardised differences were extracted to calculate the standardised mean differences using the CMA software.

Results: IL-6 levels in individuals with schizophrenia were compared before and after receiving risperidone as treatment. Increased levels of IL-6 levels were observed in individuals with schizophrenia who received risperidone (point estimate 0.249, lower limit 0.042, upper limit 0.455, *p*-value 0.018). In the Asian population sub-analysis, no statistically significant differences were observed (point estimate 0.103, lower limit -0.187, upper limit 0.215, *p* value 0.890). When we compared individuals with schizophrenia to the control groups, a significant increase of IL-6 levels was observed in the group with schizophrenia (point estimate 0.248, lower limit 0.024, upper limit 0.472, *p*-value 0.30).

Conclusions: Risperidone appears to play an important role in IL-6 levels in schizophrenia. Potential implications of increased IL-6 levels in people with schizophrenia should be considered in future studies.

KEY POINTS

- Increased levels of IL-6 levels were observed in individuals with schizophrenia who received risperidone.
- Risperidone appears to play an important role in IL-6 levels in schizophrenia.
- This study could serve for future research focussed on IL-6.

ARTICLE HISTORY

Received 7 February 2022
 Revised 30 May 2022
 Accepted 2 July 2022

KEYWORDS

Risperidone; schizophrenia; IL-6 levels; meta-analysis

Introduction

Schizophrenia is a chronic, complex and severe psychiatric disorder, characterised by positive and negative symptoms as well as cognitive impairment (Girdler et al., 2019; Owen et al., 2016; Schultz et al., 2007). Evidence indicates that the immune system plays a vital role in the pathophysiology of schizophrenia (Dickerson et al., 2017; Vidal & Pacheco, 2020). Some studies have found altered pro-inflammatory cytokine levels such as interleukin 6 (IL-6) in individuals with schizophrenia (Borovcanin et al., 2020; Noto et al., 2016). Metabolic and neurotrophic functions in schizophrenia have been attributed to IL-6; for instance, it has been

described that IL-6 has multiple functional roles during the neurodevelopment of the brain structure in humans (Gumusoglu et al., 2017; Jiang et al., 2018). Additionally, a significant correlation between IL-6 levels and the duration of the untreated illness has been proposed; linking in this way the pharmacological treatment and the progression of the disease (Momtazmanesh et al., 2019). The majority of individuals with schizophrenia need a chronic pharmacological treatment consisting of typical and atypical antipsychotics (Cerveri et al., 2019; García et al., 2016). One focus of interest has been the effect of risperidone on IL-6 levels and the improvement of the symptoms in schizophrenia; however, no conclusive results have been reached yet. Namely, Noto in a

CONTACT Thelma Beatriz González-Castro thelma.glez.castro@gmail.com División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Mexico

Supplemental data for this article is available online at <https://doi.org/10.1080/13651501.2022.2100264>

© 2022 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	Frontiers in Psychiatry	5.435	Coautor



Increased Levels of Cortisol in Individuals With Suicide Attempt and Its Relation With the Number of Suicide Attempts and Depression

Alma Delia Genis-Mendoza^{1,2†}, Diana María Dionisio-García^{3†}, Thelma Beatriz Gonzalez-Castro⁴, Carlos Alfonso Tovilla-Zaráte^{5*}, Isela Esther Juárez-Rojop³, María Lilia López-Narváez⁶, Rosa Giannina Castillo-Avila³ and Humberto Nicolini^{1*}

OPEN ACCESS

Edited by:

E. Erdal Erşan,
Nigde Ömer Halisdemir
University, Turkey

Reviewed by:

Andrea Aguglia,
University of Genoa, Italy
Massimo Tusconi,
University of Cagliari, Italy

*Correspondence:

Carlos Alfonso Tovilla-Zaráte
alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx
Humberto Nicolini
hnicolini@inmegen.gob.mx

[†]These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Mood Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 03 April 2022

Accepted: 16 May 2022

Published: 10 June 2022

Citation:

Genis-Mendoza AD,
Dionisio-García DM,
Gonzalez-Castro TB,
Tovilla-Zaráte CA, Juárez-Rojop IE,
López-Narváez ML, Castillo-Avila RG
and Nicolini H (2022) Increased Levels
of Cortisol in Individuals With Suicide
Attempt and Its Relation With the
Number of Suicide Attempts and
Depression.
Front. Psychiatry 13:912021.
doi: 10.3389/fpsy.2022.912021

¹Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México, ²Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro", Servicios de Atención Psiquiátrica, Mexico City, Mexico, ³División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Mexico, ⁴División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Mexico, ⁵División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Mexico, ⁶Secretaría de Salud de Chiapas, Hospital Chiapas Nos une "Dr. Jesús Gilberto Gómez Maza", Tuxtla Gutiérrez, Mexico

Background: Abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) have been reported in individuals with suicide behavior. The aim of the study was to evaluate cortisol levels in peripheral plasma of individuals with more than one suicide attempt.

Methods: Cortisol concentrations in peripheral plasma were measured using the ELISA technique. Suicide attempts were evaluated by the Columbia Suicide Severity Rating Scale, while depression was evaluated by the Hamilton Depression Rating Scale.

Results: We found elevated cortisol levels in the suicide attempt group when compared with healthy controls ($F = 7.26$, p -value = 0.008), but no statistical differences with the psychiatric diseases group ($F = 1.49$, p -value = 0.22). Cortisol levels were higher in individuals with depression ($F = 8.99$, $P = 0.004$) and in individuals with two or more suicide attempts ($F = 13.56$, $P < 0.001$).

Conclusions: Cortisol levels are increased in individuals who attempt suicide and higher of cortisol concentrations in plasma regard to depression and more attempts of suicide.

Keywords: suicide attempt, cortisol, HPA axis, suicide behavior, stress, suicide

INTRODUCTION

Suicide is a public health problem worldwide. In 2020, 1.5 million deaths by suicide were reported (1). Epidemiology studies indicate that an estimate of 80% of these deaths were in low and middle-income countries (2, 3).

The etiology of suicide behavior is unknown; however, it has been proposed a diathesis-stress model to explain its pathogenesis. It is believed that the diathesis may have a biological origin. The literature shows that, when stress is perceived, there are clear changes in cortisol levels (4). Therefore, the stress diathesis theory of suicide postulates that there are predisposing and precipitating risk factors of suicide attempts. Genetic, inflammation, serotonergic systems, peripheral biomarkers as cholesterol and, the alteration of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	Brain sciences	3.333	Coautor



Article

Weak Hand Grip Strength Is Associated with Alexithymia in Outpatients in a Mexican Population

Alma Delia Genis-Mendoza ^{1,†}, Ana Fresán ^{2,†}, Thelma Beatriz González-Castro ³, Sherezada Pool-García ⁴, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate ^{5,*}, Rosa Giannina Castillo-Avila ⁶, Pedro Iván Arias-Vázquez ⁵, María Lilia López-Narváez ⁷ and Humberto Nicolini ^{1,*}

¹ Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México 14610, Mexico; adgenis@inmegen.gob.mx

² Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México 14370, Mexico; fresan@imp.edu.mx

³ División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez 86205, Mexico; thelma.glez.castro@gmail.com

⁴ Hospital General de Comalcalco "Dr. Desiderio G Rosado Carbajal", Secretaría de Salud, Comalcalco 86300, Mexico; shepoga70@hotmail.com

⁵ División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco 86300, Mexico; pivanav@gmail.com

⁶ División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa 86100, Mexico; gianninaavila2012@hotmail.com

⁷ Hospital Chiapas Nos Une Dr. Gilberto Gómez Maza, Secretaría de Salud de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez 29045, Mexico; dralilialonar@yahoo.com.mx

* Correspondence: alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx (C.A.T.-Z.); hnicolini@inmegen.gob.mx (H.N.); Tel.: +52-9933581500 (ext. 6900) (C.A.T.-Z.); +52-53501900 (ext. 1197) (H.N.)

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Genis-Mendoza, A.D.;

Fresán, A.; González-Castro, T.B.;

Pool-García, S.; Tovilla-Zárate, C.A.;

Castillo-Avila, R.G.; Arias-Vázquez,

P.I.; López-Narváez, M.L.; Nicolini, H.

Weak Hand Grip Strength Is Associated

with Alexithymia in Outpatients in a

Mexican Population. *Brain Sci.* **2022**,

12, 576. [https://doi.org/10.3390/](https://doi.org/10.3390/brainsci12050576)

[brainsci12050576](https://doi.org/10.3390/brainsci12050576)

Academic Editor: Domenico De

Berardis

Received: 23 February 2022

Accepted: 25 April 2022

Published: 29 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article

distributed under the terms and

conditions of the Creative Commons

Attribution (CC BY) license ([https://creativecommons.org/licenses/by/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

[https://creativecommons.org/licenses/by/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

[4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)).

Abstract: Hand grip strength has been considered as a possible marker for metabolic and psychiatric disease. To date, however, no research has focused on the association between alexithymia and hand grip strength. The objective of the present study was to investigate the correct association between hand grip strength and alexithymia. A cross-sectional study was carried out in Comalcalco, Tabasco, México. A total of 246 individuals were included. Hand grip strength was evaluated in the dominant hand using a Takei® portable digital dynamometer. Alexithymia was measured using the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). Two linear regression models adjusted by confounders were used to determine the association between alexithymia and hand grip strength. The rate for positive alexithymia was 39.0% (n = 94). Individuals with alexithymia showed a weaker hand grip strength than the comparison group (t = 2.4, 244 df, p = 0.01). Individuals with alexithymia had significantly reduced levels of hand grip strength ($\beta = -0.39 \pm 0.14$; p = 0.006); after additional adjustment for clinical variables, decreased hand grip strength remained ($\beta = 8.00 \pm 1.86$; p ≤ 0.001). Our results suggest that a decrease in hand grip strength could be associated with alexithymia. This measurement could be useful as a predictive marker for the identification of alexithymia in Mexican individuals who attend outpatient clinics.

Keywords: alexithymia; hand grip strength; weak hand grip strength; TAS-20

1. Introduction

Alexithymia is an emotional dysregulation defined as the inability to perceive and express internal emotions treated as a stable personality trait, which, along with other personality factors, predisposes one to the presence of a variety of mental and physical diseases [1,2]. Alexithymia is considered a personality trait in which the following interrelated components are involved: (a) difficulty identifying one's own feelings (DIF), (b) difficulty describing feelings (DDF), and (c) externally oriented thinking (EOT) [3]. To date, there

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	ARP rheumatology	1.375	Autor de Correspondencia



ARP Rheumatology 2022;2:152-167

REVIEW ARTICLES

Efficacy of prolotherapy in pain control and function improvement in individuals with lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis

Arias-Vázquez RP¹, Castillo-Avila RG², Tovilla-Zárate CA¹, Quezada-González HR³, Arcila-Novelo R⁴, Loeza-Magaña P⁵

ABSTRACT

Aim: The objective of this study was to evaluate the efficacy of prolotherapy when treating individuals with lateral epicondylitis through a systematic review and meta-analysis.

Methods: The search for articles was carried out in electronic databases including PUBMED, CENTRAL, WEB OF SCIENCE, SCIELO and Google Scholar, published up to July 2021. We used the following keywords: prolotherapy OR proliferation therapy OR hypertonic dextrose injections AND tennis elbow OR lateral epicondylitis. The effectiveness was expressed as mean difference or standardized mean difference (SMD and 95% CI).

Major results: Nine clinical trials that used prolotherapy in the treatment of lateral epicondylitis were included. In the pooled analysis, prolotherapy was effective in pain control in the medium (SMD= -0.85, 95% CI -1.29 to -0.41) and long terms (SMD= -1.05, 95% CI -2.06 to -0.03). It was also effective in improving function in the medium term (SMD= -1.21, 95% CI -1.64 to -0.78).

Conclusions: Prolotherapy was effective for reducing pain in the medium and long terms, as well as for improving function in the medium term, in individuals with lateral epicondylitis. However, the quality of evidence was only moderate. More studies with a low risk of bias are necessary to further clarify the efficacy of prolotherapy in patients with lateral epicondylitis.

Keywords: Prolotherapy; Proliferation therapy; Lateral Epicondylitis; Tennis elbow.

INTRODUCTION

Lateral epicondylitis (LEPC) is a common cause of pain in the upper limb¹. The general incidence per year is 3.4 cases per 1000 inhabitants and it increases considerably with age; additionally, it is more frequent in women¹. Conservative treatment modalities are the most frequently used including non-steroidal anti-inflammatory drugs, orthotic devices, physical therapy and injections; while surgery is required less frequently².

The most widely used physical therapy modalities for treating LEPC are exercise³, ultrasound⁴, LASER therapy⁴, and shock wave therapy^{5, 6}. Injections with

corticosteroids are perhaps the most widely invasive treatment used for LEPC^{3, 7}. Other injections include platelet rich plasma⁷, hyaluronic acid^{8, 9}, prolotherapy^{9, 11} and botulinum toxin^{9, 11}.

George Hackett, defined the term prolotherapy (PRT) and developed the technique based on injections with an irritating solution in the ligament-bone or tendon-bone system or in the intra-articular space, which is performed repeatedly at established intervals with the objective of favoring the repair processes. Irritants such sodium morrhuate, glycerin or phenol have been used; however, the most common PRT agent used in clinical practice is the hypertonic dextrose with concentrations ranging from 15% to 25%, which is considered effective and with less side effects than other irritants¹².

PRT has been reported to be effective in the treatment of knee osteoarthritis¹³, tendinopathies of the lower limb¹⁴, as well as upper limb tendinopathies such rotator cuff disease¹⁵ and lateral epicondylitis¹⁰, where clinical improvement without adverse effects has been reported. Basic science have shown that hypertonic dextrose generates trophic effects on the tendon, such as increase fibroblast proliferation and increase in collagen production, and extracellular matrix in treated

¹ Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco Mexico; ² Academic Division of Health Sciences, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, Mexico; ³ Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, SportHabília Clinic, Mexico City; ⁴ Rehabilitation Medicine, Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, Mexico; ⁵ Rehabilitation Medicine, Sports Science, National Medical Center 20 November ISSSTE, Mexico City.

Submitted: 15/12/2021

Accepted: 27/02/2022

Correspondence to: Rosa Giannina Castillo Avila
E-mail: gianninaavila2012@hotmail.com

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2022	Metabolic brain disease	3.655	Coautor

Metabolic Brain Disease
<https://doi.org/10.1007/s11011-021-00836-y>

ORIGINAL ARTICLE



Oxytocin levels in individuals with schizophrenia are high in cerebrospinal fluid but low in serum: A systematic review and meta-analysis

Oxytocin and Schizophrenia

Yazmín Hernández-Díaz¹ · Thelma Beatriz González-Castro¹ · Carlos Alfonso Tovilla-Zárate² · María Lilia López-Narváez³ · Alma Delia Genis-Mendoza⁴ · Rosa Giannina Castillo-Avila⁵ · Miguel Ángel Ramos-Méndez⁵ · Isela Esther Juárez-Rojop⁵

Received: 22 February 2021 / Accepted: 28 August 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Abstract

Schizophrenia is a debilitating mental illness. Levels of oxytocin have been proposed as a biomarker of schizophrenia; however, the observed levels of oxytocin in individuals with schizophrenia have been inconsistent across studies. We performed a meta-analysis to evaluate oxytocin levels in plasma, serum and cerebrospinal fluid to see if there are statistically different concentrations between individuals with schizophrenia and the comparison group. The meta-analysis followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Following the inclusion and exclusion criteria, 14 studies were included in the meta-analysis. The quality of the study was evaluated by the Newcastle–Ottawa Scale (NOS). A random-effects model was performed using the Comprehensive Meta-analysis software with the standardized mean difference (SMD) and 95% confidence intervals (CIs). Serum oxytocin levels in individuals with schizophrenia were significantly lower than that in comparison group (SMD = -1.74 , 95% CI = -3.22 to -0.26 , $p = 0.02$) but cerebrospinal fluid oxytocin levels in individuals with schizophrenia were significantly higher than those in the comparison group (SMD = 0.55 , 95% CI = 0.05 to 1.04 , $p = 0.03$). Our results suggest that oxytocin levels in cerebrospinal fluid are increased in individuals with schizophrenia but decreased in serum. Therefore, the oxytocin system dysregulation may play a role in the pathophysiology of schizophrenia and it should be measured in more populations for a possible implementation as a biomarker of schizophrenia.

Keywords Oxytocin · Schizophrenia · serum · Cerebrospinal fluid

Introduction

There are numerous environmental, biological and genetic factors that interact and contribute to the vulnerability or resilience to develop schizophrenia (SCZ). Schizophrenia is a devastating mental illness; it is highly heritable, chronic, severe and disabling. Schizophrenia is characterized by positive, negative and cognitive symptoms. Positive symptoms consist of psychotic symptoms such as hallucinations, delusions that are often paranoid, as well as disorganized speech

and behavior. Negative symptoms include flattened affect, poverty of speech, loss of a sense of pleasure and loss of interests and drive; while cognitive symptoms comprise deficits in attention, working memory, and in executive functions (Owen et al., 2016; Perkovic et al., 2017).

Onset symptoms of schizophrenia typically occur in early adult life and occur earlier in men than in women (Nadeem et al., 2004; Schultz et al., 2007). The etiology of SCZ is multifactorial and reflects an interaction between genetic and environmental contributors. Some risk factors include family history, social isolation, urbanicity, pregnancy and birth complications, acute life events, developmental difficulties, central nervous system infections in childhood and substance abuse (Stilo and Murray, 2019; Wahlberg et al., 2004).

✉ Carlos Alfonso Tovilla-Zárate
 alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx

Extended author information available on the last page of the article

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2021	Frontiers in Public Health	6.461	Coautor



Mental Health Problems Due to Social Isolation During the COVID-19 Pandemic in a Mexican Population

Alma Delia Genis-Mendoza^{1,2}, José Jaime Martínez-Magaña², María Lilia López-Narváez³, Thelma Beatriz González-Castro⁴, Isela Esther Juárez-Rojop⁵, Humberto Nicolini^{2*}, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate^{6*} and Rosa Giannina Castillo-Avila⁵

¹ Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro", Ciudad de México, Mexico, ² Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, Mexico, ³ Hospital General de Yajalón "Dr. Jesús Manuel Velázquez Siles" Secretaría de Salud, Yajalón, Mexico, ⁴ División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Mexico, ⁵ División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Mexico, ⁶ División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Mexico

OPEN ACCESS

Edited by:

Joao Mauricio Castaldelli-Maia,
Faculdade de Medicina do ABC, Brazil

Reviewed by:

Marcelo O'Higgins,
National University of
Asunción, Paraguay
Julio Torales,
National University of
Asunción, Paraguay

*Correspondence:

Carlos Alfonso Tovilla-Zárate
alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx
Humberto Nicolini
hnicolini@inmegen.gob.mx

Specialty section:

This article was submitted to
Public Mental Health,
a section of the journal
Frontiers in Public Health

Received: 30 April 2021

Accepted: 22 October 2021

Published: 23 November 2021

Citation:

Genis-Mendoza AD,
Martínez-Magaña JJ,
López-Narváez ML,
González-Castro TB, Juárez-Rojop IE,
Nicolini H, Tovilla-Zárate CA and
Castillo-Avila RG (2021) Mental Health
Problems Due to Social Isolation
During the COVID-19 Pandemic in a
Mexican Population.
Front. Public Health 9:703450.
doi: 10.3389/fpubh.2021.703450

Introduction: Social isolation due to the COVID-19 pandemic has been identified as a risk factor of several mental disorders. Therefore, the present work aimed to evaluate the effect of social isolation experienced during the COVID-19 pandemic on the mental health of a Mexican population.

Materials and Methods: A cross-sectional online survey was conducted in individuals of 18 years of age and over. The questioner was structured to identify onset or worsening of psychiatric symptoms due to social isolation by COVID-19. The survey included changes in eating habits, changes in personal hygiene habits, the starting the use or increased the use of psychoactive substances, symptoms of depression or post-traumatic stress.

Results: A total of 1,011 individuals were included in the analysis. The majority were women (68.84%). Changes in eating habits were reported in 38.51% of the participants, 67.80% reported having their physical self-perception distorted or having started a low-calorie diet. Regarding symptoms of depression, 46.10% participants indicated to have at least one depressive symptom, and 4.46% reported suicidal ideation during social isolation. Interestingly, 6.09% of individuals reported that they used to have depressive symptoms prior the COVID-19 pandemic and those symptoms decreased due to social isolation. Additionally, 2.27% of individuals presented symptoms of post-traumatic stress due to the possibility of getting COVID-19.

Conclusions: In this work we identified how social isolation has impacted the mental health of the Mexican population. We observed that practically all the symptoms evaluated were affected during isolation, such as personal hygiene and eating habits. Depression and suicidal ideation were the ones that increased the most in the general population, while in individuals who had symptoms of depression before isolation, these symptoms decreased during social isolation.

Keywords: COVID-19, social isolation, mental health, Mexican population, pandemic

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2021	Biomedicines	4.757	Coautor



Review

Possible Association of Cholesterol as a Biomarker in Suicide Behavior

Thelma Beatriz González-Castro ^{1,†}, Alma Delia Genis-Mendoza ^{2,†}, Dulce Ivannia León-Escalante ³, Yazmín Hernández-Díaz ¹, Isela Esther Juárez-Rojop ⁴, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate ^{3,*}, María Lilia López-Narváez ⁵, Alejandro Marín-Medina ⁶, Humberto Nicolini ^{2,*}, Rosa Giannina Castillo-Avila ⁴ and Miguel Ángel Ramos-Méndez ⁴

¹ División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez 86205, Tabasco, Mexico; thelma.glez.castro@gmail.com (T.B.G.-C.); yazmin.hdez.diaz@gmail.com (Y.H.-D.)

² Departamento de Genética Psiquiátrica, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México 14610, Mexico; adgenis@inmegen.gob.mx

³ División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco 86650, Tabasco, Mexico; ivanniaescalante10@gmail.com

⁴ División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa 86100, Tabasco, Mexico; iselajuarezrojop@hotmail.com (I.E.J.-R.); gianninaavila2012@hotmail.com (R.G.C.-A.); angel_mar@live.com.mx (M.Á.R.-M.)

⁵ Secretaría de Salud de Chiapas, Hospital Chiapas Nos Une “Dr. Gilberto Gómez Maza”, Tuxtla Gutiérrez 29045, Chiapas, Mexico; dralilialonar@yahoo.com.mx

⁶ Universidad de Guadalajara, CUCS, Guadalajara 44340, Jalisco, Mexico; stat5A@hotmail.com

* Correspondence: alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx (C.A.T.-Z.); hnicolini@inmegen.gob.mx (H.N.); Tel.: +52-9933581500 (ext. 6900) (C.A.T.-Z.); +52-53501900 (ext. 1197) (H.N.)

† These authors contributed equally to this work.



Citation: González-Castro, T.B.; Genis-Mendoza, A.D.; León-Escalante, D.I.; Hernández-Díaz, Y.; Juárez-Rojop, I.E.; Tovilla-Zárate, C.A.; López-Narváez, M.L.; Marín-Medina, A.; Nicolini, H.; Castillo-Avila, R.G.; et al. Possible Association of Cholesterol as a Biomarker in Suicide Behavior. *Biomedicines* **2021**, *9*, 1559. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111559>

Academic Editors: Marta Rodríguez-Arias and Carmen Ferrer-Peréz

Received: 4 September 2021

Accepted: 26 October 2021

Published: 28 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Suicides and suicidal behavior are major causes of mortality and morbidity in public health and are a global problem. Various authors have proposed changes in lipid metabolism (total cholesterol decrease) as a possible biological marker for suicidal behavior. The objective of this study was to review the studies that have demonstrated a relationship between serum cholesterol levels and suicidal behavior and to describe the possible pathophysiological mechanisms that associate changes in cholesterol concentration and suicidal behavior. Relevant literature related to serum cholesterol levels and suicidal behavior was identified through various database searches. The data from the existing literature present the findings that relate low cholesterol levels and possible pathophysiological mechanisms (neuroinflammation, serotonergic neurotransmission), genes related to cholesterol synthesis, pharmacological treatments that alter lipid metabolism and the possible participation in suicidal behavior. Nevertheless, future research is required to describe how serum cholesterol affects cholesterol metabolism in the CNS to establish and understand the role of cholesterol in suicidal behavior.

Keywords: psychiatric illnesses; suicide; cholesterol; serum

1. Introduction

The term suicide encompasses ideation, intent, and actions. Suicidal ideation is defined as thinking about or considering suicide; ranging from passive death wishes to active thoughts of committing suicide. In this sense, suicide is listed by the World Health Organization as one of the leading causes of deaths worldwide. About 800,000 people take their own lives every year, which generates a global mortality rate of 16 per 100,000 inhabitants. Lifetime prevalence rates are approximately 9.2% for suicidal ideation and 2.7% for suicide attempts [1]. It is estimated that at least 20 people try to commit suicide per each individual who dies by suicide [2]. There are many variables that are related to

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2021	Healthcare	3.160	Coautor



Article

Association between Short Hours of Sleep and Overweight/Obesity in Mexican Adolescent Population: A School-Based Cross-Sectional Study

Ana Fresan ^{1,†}, Alma Delia Genis-Mendoza ^{2,†}, María Lilia López-Narváez ^{3,*}, Tania Guadalupe Gómez-Peralta ⁴, Daniela Georgina Aguilar-Velázquez ⁴, Isela Esther Juárez-Rojop ⁵, Thelma Beatriz González-Castro ⁶, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate ⁴, Rosa Giannina Castillo-Avila ⁵ and Humberto Nicolini ^{2,*}

¹ Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México 14370, Mexico; a_fresan@yahoo.com.mx

² Instituto Nacional de Medicina Genómica, Secretaría de Salud, Ciudad de México 14610, Mexico; adgenis@inmegen.gob.mx

³ Hospital Chiapas Nos Une Dr. Gilberto Gómez Maza, Secretaría de Salud de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez 29045, Mexico

⁴ División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco 86040, Mexico; tania1950@live.com.mx (T.G.-P.); gina_aguilar93@hotmail.com (D.G.A.-V.); alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx (C.A.T.-Z.)

⁵ División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa 86100, Mexico; iselajuarezrojop@hotmail.com (I.E.J.-R.); gianninaayila2012@hotmail.com (R.G.C.-A.)

⁶ División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez 86205, Mexico; thelma.glez.castro@gmail.com

* Correspondence: dralilalona@yahoo.com.mx (M.L.L.-N.); hnicolini@inmegen.gob.mx (H.N.)

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Fresan, A.; Genis-Mendoza, A.D.; López-Narváez, M.L.; Gómez-Peralta, T.G.; Aguilar-Velázquez, D.G.; Juárez-Rojop, I.E.; González-Castro, T.B.; Tovilla-Zárate, C.A.; Castillo-Avila, R.G.; Nicolini, H. Association between Short Hours of Sleep and Overweight/Obesity in Mexican Adolescent Population: A School-Based Cross-Sectional Study. *Healthcare* **2021**, *9*, 939. <https://doi.org/10.3390/healthcare9080939>

Academic Editor: Eric Sobolewski

Received: 24 June 2021

Accepted: 15 July 2021

Published: 26 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Background/Aim:* Obesity in adolescents is increasing; as such, the aim of this study was to determine the prevalence of obesity in Mexican adolescents and examine its possible association with hours of sleep. *Methods:* A school-based cross-sectional study was carried out. This study included 863 adolescents aged between 11 and 16 years. The prevalence of obesity was estimated using the body mass index (BMI). The duration of sleep (and other information) was assessed by a self-reported questionnaire. The Cochran–Mantel–Hänsel test for categorical variables and a general linear model for continuous variables were used to evaluate the interaction effect of BMI and sex with respect to sleeping and assessed activity conditions. *Results:* It was found that 47.6% of the adolescents were overweight/obese. Men were more frequently overweight/obese than women (52.6% vs. 41.8%, $p = 0.002$). Moreover, overweight/obese adolescents were younger and spent fewer daily hours watching television ($p < 0.05$). Men practiced sports more hours per week than women ($p = 0.04$). However, women spent more daily time on the internet ($p = 0.05$), and overweight/obese adolescent women slept fewer hours than overweight/obese men and adolescents with normal weight ($p = 0.008$). *Conclusions:* The development of strategies for the prevention of overweight/obesity and the improvement of sleep duration should include a gender perspective to improve health habits in Mexican adolescents.

Keywords: sleep; obesity; adolescents; women; Mexican population

1. Introduction

Overweight and obesity are worldwide health problems; in particular, in school adolescents, overweight and obesity are rapidly increasing. It is known that, from 1990 to 2012, the prevalence increased from 4.2% to 7.0%; in 2016, almost 340 million children and adolescents were overweight or obese [1,2]. In the USA, 32% of children and adolescents

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2021	European Spine Journal	2.721	Primer autor

European Spine Journal (2021) 30:2049–2059
<https://doi.org/10.1007/s00586-021-06872-7>

REVIEW ARTICLE



The role of TaqI, ApaI and BsmI polymorphisms of VDR gene in lumbar spine pathologies: systematic review and meta-analysis

Rosa Giannina Castillo-Avila¹ · Thelma Beatriz González-Castro² · Carlos Alfonso Tovilla-Zárate³ · Isela Esther Juárez-Rojop¹ · María Lilia López-Narváez⁴ · José Manuel Rodríguez-Pérez⁵ · Nonanzit Pérez-Hernández⁵

Received: 23 April 2020 / Revised: 27 March 2021 / Accepted: 4 May 2021 / Published online: 22 May 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Purpose The objective of the present meta-analysis was to evaluate the association between TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232) and BsmI (rs1544410) polymorphisms of the VDR gene and lumbar spine pathologies such as lumbar disc herniation and lumbar disc degeneration.

Background VDR gene polymorphisms have been reported to be associated with an increased risk of lumbar spine pathologies.

Materials and methods A systematic search was performed up to February 2020 using PubMed, EBSCO and Web of Science databases. We used the keywords and combinations “lumbar disc degeneration,” “lumbar disc herniation,” “lumbar spine pathologies” and “VDR polymorphism.” Subsequently, we performed a meta-analysis with the results of the included studies.

Results We found that the TaqI polymorphism was associated with an increased risk of developing lumbar spine pathologies (*recessive model* OR 1.25, 95% CI 1.01–1.54) and lumbar disc degeneration (*allelic model* OR 1.26, 95% CI 1.07–1.48; *recessive model* OR 1.34, 95% CI 1.06–1.69), but not with lumbar disc herniation. Additionally, ApaI was associated with an increased risk of developing lumbar spine pathologies (*heterozygous model* OR 1.45, 95% CI 1.06–1.98), but not with lumbar disc herniation or lumbar disc degeneration.

Conclusions Our findings indicate that TaqI and ApaI polymorphisms of the VDR gene are important risk factors for developing lumbar spine pathologies. Moreover, the TaqI polymorphism is a risk factor for lumbar disc degeneration.

Keywords TaqI · ApaI · BsmI · Lumbar disc degeneration · Lumbar disc herniation

✉ Thelma Beatriz González-Castro
 thelma.glez.castro@gmail.com

✉ Carlos Alfonso Tovilla-Zárate
 alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx

¹ División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, Mexico

² División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera estatal libre Villahermosa-Comalcalco km 27 s/n, Ranchería, 86205 Jalpa de Méndez, Tabasco, Mexico

³ División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Ranchería Sur, Cuarta Sección, 86650 Comalcalco, Tabasco, Mexico

⁴ Hospital General de Yajalón “Dr. Manuel Velasco Siles”, Secretaría de Salud, Yajalón, Yajalón, Chiapas, Mexico

⁵ Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

Introduction

The lumbar spine is of vital importance for trunk locomotion, flexion and torsion movements. Additionally, the lumbar spine structures support strenuous loads (often heavy loads); therefore, lumbar structures are more prone to damage compared to any other section of the spine [1]. In this sense, when the structures of the lumbar section are compromised, lumbar spine pathologies appear. These diseases cause low back pain as a common feature and affect 70–80% of people around the world during some time in their lives [2].

Lumbar disc herniation (LDH) and lumbar disc degeneration (LDD) are the main lumbar spine pathologies (LSP) associated with lower back pain (LBP) pathogenesis [3, 4]. In this sense, LSP have been described as a set of multifactorial diseases involving age, gender,

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2021	American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation	3.412	Primer autor

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Association Between FokI Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene and Lumbar Spine Disc Degeneration

A Systematic Review and Meta-Analysis

Rosa Giannina Castillo-Avila, MSc, Thelma Beatriz González-Castro, PhD, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, PhD, Isela Esther Juárez-Rojop, PhD, María Lilia López-Narváez, PhD, José Manuel Rodríguez-Pérez, PhD, and Samuel Suárez-Méndez, PhD

Objective: The aim of the present meta-analysis was to explore the association between FokI polymorphism of the vitamin D receptor gene and lumbar spine disc degeneration.

Design: The search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science databases up to January 2020. The authors selected nine studies comprising a total of 1549 cases and 1672 controls. The association analysis included the allelic, dominant, recessive, homozygous, and heterozygous genetic models. Odds ratios with 95% confidence intervals were used to evaluate the association. The Newcastle-Ottawa Scale was used to measure the quality of the studies included in the analyses; a cut-off of 6 stars was applied.

Results: This meta-analysis indicated that FokI polymorphism is significantly associated with lumbar degenerative disc disorder and disc herniation in the homozygous (odds ratio, 1.77; 95% confidence interval, 1.23–2.54; Z test $P = 0.002$, Q test $P = 0.416$) and recessive (odds ratio, 1.53; 95% confidence interval, 1.23–1.90; Z test $P < 0.000$, Q test $P = 0.224$) models.

Conclusions: This study indicates that the vitamin D receptor gene FokI polymorphism may be correlated with the risk of developing a lumbar degenerative disc disorder and disc herniation. However, the small sample population studied and the lack of an evaluation of environmental factors must be taken as limitations in the present meta-analysis.

Key Words: VDR, Lumbar Spine Disc Degeneration, Lumbar Degenerative Disc Disorder, Lumbar Disc Herniation

(*Am J Phys Med Rehabil* 2021;100:492–500)

Lumbar spine disc degeneration disorders (involving particularly lumbar disc herniation) are among the most common musculoskeletal problems in adults; they cause important disabilities¹ and have a substantial impact on healthcare costs. Lumbar spine disc degeneration disorders are frequently associated with low back pain, which is highly disabling and affects approximately 540 million people worldwide.² Lumbar disc

What Is Known

- There are several case control studies investigating the association between FokI polymorphism of the vitamin D receptor gene and lumbar spine disc degeneration. However, the positive and negative results are controversial and the role of FokI is still unknown in these conditions.

What Is New

- This meta-analysis explored the results from studies that evaluated the association of FokI polymorphism of the vitamin D receptor gene and lumbar spine disc degeneration.
- This study's results suggest that vitamin D receptor gene FokI polymorphism may influence the risk of lumbar degenerative disc disorder and disc herniation.

herniation involves the movement of the nucleus pulposus (located in the intervertebral disc) through its external membrane (fibrous ring), usually in the posterolateral region. Based on the extension and volume of the herniated material, it may compress the nerve roots and the dural sac.³ Lumbar disc herniation is considered a step involved in the degenerative cascade of the lumbar spine.^{4,5}

The lumbar spine is formed by five vertebrae called L1–L5.⁶

- The lumbar spine performs important biomechanical functions such as erect posture or inclination. When lumbar structures are compromised, for instance, in progressive loss of structural integrity or substantial changes in biochemical composition (such as the degeneration of extracellular matrix), the mechanical integrity is reduced.^{7,8} Lumbar structures are associated with chronic pain and multiple lumbar disorders, including stenosis, osteochondrosis, herniated disc, and degeneration.^{9,10}

It is suggested that various etiologic factors, such as abnormal biomechanical load, aging, infectious processes, smoking,

From the División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, México (RGC-A, IEJ-R, SS-M); División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Tabasco, México (TBG-C); División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, México (CAT-Z); Hospital General de Yajalón "Dr. Manuel Velasco Siles," Secretaría de Salud, Yajalón, Chiapas, México (MLL-N); and Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México (JMR-P).

All correspondence should be addressed to: Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, PhD, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Ranchería Sur, Cuarta Sección, C.P. 86650, Comalcalco, Tabasco, México; and Thelma Beatriz González-Castro, PhD, División

Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Carretera Estatal Libre Villahermosa-Comalcalco Km. 27+000 s/n Ranchería Rivera Alta, C.P. 86205, Tabasco, México.

Financial disclosure statements have been obtained, and no conflicts of interest have been reported by the authors or by any individuals in control of the content of this article.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.ajpmr.com).

Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0894-9115

DOI: 10.1097/PHM.0000000000001588

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2021	Acta Reumatologica Portuguesa	1.375	Coautor

REVIEW ARTICLES

Efficacy of hypertonic dextrose infiltrations for pain control in rotator cuff tendinopathy: systematic review and meta-analysis

Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, González-Graniel K, Burad-Fonz W², González-Castro TB, López-Narváez ML⁴, Castillo-Avila RG⁵, Arcila-Novelo R⁶

ACTA REUMATOL PORT. 2021;46:156-170

ABSTRACT

Introduction. Our study aimed to assess the efficacy of hypertonic dextrose infiltrations (HDI) for pain control in individuals with rotator cuff tendinopathy and to assess the characteristics of the treatment and the presence of side effects or adverse reactions through a systematic review and meta-analysis.

Methods. The search for the articles was performed in the electronic databases PUBMED, EMBASE, SCOPUS, SCIELO, DIALNET and Google Scholar, published up to August 2020. The keywords used were "prolotherapy" or "proliferation therapy" or "hypertonic dextrose infiltrations" or "hypertonic dextrose injection" and "Rotator Cuff" or "Rotator Cuff Injury" or "Rotator Cuff Tear" or "Rotator Cuff Tendinosis" or "supraspinatus". The effectiveness of HDI was expressed as standardized mean difference (*d*) and 95% CI.

Results. In the pooled analysis, HDI were an effective intervention to reduce long-term pain in patients with rotator cuff tendinopathy when compared to controls; furthermore, in the individual analyses, HDI were more effective in the short, medium and long terms than non-invasive treatments, and more effective in the long-term than infiltrations with local anesthetics. On the other hand, HDI were not more effective than injections with corticosteroids or PRP. Finally, no complications or se-

rious adverse events were observed when HDI were used.

Conclusions. We found that HDI reduced long term pain in individuals with rotator cuff. HDI could be an alternative to non-invasive treatments when no favorable results can be achieved. However, due to the small number of studies included in this meta-analysis, new studies are necessary to clarify the efficacy and safety of this intervention.

Keywords: Hypertonic dextrose; Prolotherapy; Infiltrations; Shoulder; Cuff rotator.

INTRODUCTION

The pathology of the rotator cuff has been considered as the main cause of pain and disability of the shoulder¹. The prevalence of injuries of the rotator cuff tendons ranges from 6% to 30%, increasing progressively with age¹. For the treatment of this pathology conservative modalities are commonly used including anti-inflammatory drugs², physical therapeutic modalities⁽³⁾, exercise programs⁽⁴⁾, intra-articular and subacromial infiltrations^{5,6} and surgical procedures^{7,8}.

Regarding the different infiltration treatments, the most widely used is the application of corticosteroids⁵. Other infiltrations include the use of plasma rich in platelets (PRP)^{5,6,9}, hyaluronic acid^{5,10}, hypertonic dextrose^{5,6}, botulinum toxin⁵, mesenchymal cells of bone marrow^{6,11} and a mixture of oxygen - medicinal ozone¹².

On the other hand, injection therapy with sclerosing agents or irritant substances has been used for decades as a complementary treatment for chronic musculoskeletal conditions. Dr. George Hackett defined the term prolotherapy in the 1950s^{13,14}; this term involves injections of a solution with sclerosing agents or irri-

1. División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Comalcalco, Tabasco, México; Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
2. Centro Médico Olympia, Cancún, México
3. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, Villahermosa, Tabasco, México; División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Jalpa de Méndez, Tabasco, México
4. Hospital General de Yajalón, Secretaría de Salud, Yajalón, Chiapas, México
5. División Académica de Ciencias de la Salud, Villahermosa, Tabasco, México; Universidad Juárez Autónoma de Tabasco;
6. Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida Yucatán, México

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2020	Biomarkers in Medicine	2.498	Coautor

Systematic Review

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Biomarkers in Medicine

Association between congenital heart disease and *NKX2.5* gene polymorphisms: systematic review and meta-analysis

Thelma B González-Castro^{1,1}, Carlos A Tovilla-Zárate^{1,2}, María L López-Narvaez³, Isela E Juárez-Rojop⁴, Juan Calderón-Colmenero⁵, Juan P Sandoval⁶, José A García-Montes⁶, Ruben Blachman-Braun⁷, Rosa G Castillo-Avila^{4,8}, Esbeydy García-Flores⁸, Benny G Cazarín-Santos⁸, Verónica M Borgonio-Cuadra⁹, Rosalinda Posadas-Sánchez¹⁰, Gilberto Vargas-Alarcón⁸, José M Rodríguez-Pérez⁸ & Nonanzit Pérez-Hernández*⁸

¹Multidisciplinary Academic Division of Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Tabasco, Mexico

²Multidisciplinary Academic Division of Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, Mexico

³General Hospital of Yajalón Manuel Velasco Siles, Secretaría de Salud, Yajalón, Chiapas, Mexico

⁴Academic Division of Health Sciences, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, Mexico

⁵Department of Pediatric Cardiology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

⁶Laboratory of Hemodynamics & Intervention in Congenital Heart Disease, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

⁷Department of Urology, University of Miller School of Medicine, Miami, FL 33136, USA

⁸Department of Molecular Biology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

⁹Department of Genetics, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico

¹⁰Department of Endocrinology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

*Author for correspondence: Tel.: +52 555 573 2911; Ext.: 26301; unicanon@yahoo.com.mx

†Authors contributed equally

Aim: To analyze the association of *NKX2.5* gene with congenital heart disease (CHD), and to determine if the variants rs703752, rs3729753 and rs2277923 increase the risk for developing CHD. **Materials & methods:** PubMed, EBSCO and Web of Science databases were screened to identify eligible studies. Through a comprehensive meta-analysis software, the association between *NKX2.5* gene variants and susceptibility of CHD was calculated by pooled odd ratio (ORs) and 95% CI. **Results:** We observed that the allelic model of rs703752 and rs2277923 increased the risk in the overall population: OR = 1.24; 95% CI: 1.00–1.55; Z p-value = 0.049; OR = 1.18; 95% CI: 0.01–1.37; Z p-value = 0.036; respectively. **Conclusion:** Our results suggested that the rs703752 and rs2277923 polymorphisms of the *NKX2.5* gene are associated with CHD.

First draft submitted: 3 April 2020; Accepted for publication: 16 July 2020; Published online: 21 December 2020

Keywords: congenital heart disease • meta-analysis • systematic review • *NKX2.5* gene

Congenital heart disease (CHD) is a group of structural and functional anomalies of the heart with clinical and physiological implications. Due to the high prevalence of CHD in which 4–50 per 1000 live births are affected, CHDs and complications associated with these pathologies are considered an important health problem worldwide [1–3]. Over time, scientific research has led to the development of effective medical, surgical and percutaneous treatments for CHD; nevertheless, the morbidity and mortality associated with CHD are higher than the general population [4,5]. CHD is a group of pathologies caused by complex genetic, epigenetic and uterine microenvironmental interactions, in which embryological development occurred; additionally, the mother's metabolism, diet, medications and environmental exposure during pregnancy also intervene. Along with the clinical characteristics of the newborn at the moment of delivery, all these factors may lead to abnormal structure

Future
Medicine

Año de la publicación	Revista	Factor de impacto	Rol
2020	DNA and Cell Biology	3.550	Coautor

DNA AND CELL BIOLOGY
 Volume 39, Number 7, 2020
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 Pp. 1–7
 DOI: 10.1089/dna.2020.5477

The rs46522 Polymorphism of the Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2Z (*UBE2Z*) Gene is Associated with Abnormal Metabolic Parameters in Patients with Myocardial Infarction: The Genetics of Atherosclerosis Disease Mexican Study

José Manuel Rodríguez-Pérez,¹ Rosalinda Posadas-Sánchez,² Gilberto Vargas-Alarcón,¹
 Ruben Blachman-Braun,³ Esbeidy García-Flores,¹ Benny Giovanni Cazarín-Santos,¹
 Rosa Giannina Castillo-Avila,^{1,4} Verónica Marusa Borgonio-Cuadra,⁵ Carlos Alfonso Tovilla-Zárate,⁶
 Thelma Beatriz González-Castro,⁷ Fabiola López-Bautista,² and Nonanzit Pérez-Hernández¹

Aim: The participation of ubiquitin-conjugating enzyme E2Z (*UBE2Z*) in atherosclerosis has been reported. We aimed to evaluate the association of the rs46522 polymorphism of the *UBE2Z* gene with myocardial infarction (MI) and other clinical and metabolic components in the Mexican population.

Materials and Methods: A total of 2128 individuals (1023 patients with MI and 1105 healthy controls) were included. rs46522 was genotyped using the 5' exonuclease TaqMan genotyping assay.

Results: A similar polymorphism distribution was observed between patients and healthy controls. The association between rs46522 polymorphism and cardiometabolic parameters was evaluated separately in the two groups. In the control group, rs46522 polymorphism was associated with increased risk of developing low-density lipoprotein cholesterol ≥ 130 mg/dL (odds ratio [OR]=1.249, $p_{\text{additive}}=0.018$; OR=1.479, $p_{\text{recessive}}=0.015$; OR=1.589, $p_{\text{codominant 2}}=0.013$). On the other hand, in MI patients, it was observed that rs46522 polymorphism was associated with an increased risk of developing high levels of alanine transaminase (OR=1.297, $p_{\text{heterozygote}}=0.043$) and aspartate transaminase (OR=1.453, $p_{\text{dominant}}=0.009$; OR=1.592, $p_{\text{heterozygote}}=0.001$; OR=1.632, $p_{\text{codominant 1}}=0.001$).

Conclusions: Our results suggest that the *UBE2Z* gene rs46522 polymorphism is associated with abnormal metabolic parameters in Mexican patients with MI.

Keywords: abnormal metabolic parameters, inheritance models, myocardial infarction, polymorphism, ubiquitin-conjugating enzyme E2Z

Introduction

CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD) is the leading cause of death worldwide. The prevalence of CVD remains high in both developing and industrialized countries. This could be due to the underlying pathophysiological mechanisms associated with development and progression of CVD.

Epidemiological studies have found a strong association between CVD and clinical, anthropometric, biochemical, lifestyle, inflammatory, and demographic factors. In addition, multiple physiological models have helped to predict

and correlate the effects of such variables in the prevalence, morbidity, and mortality of the pathologies of the cardiovascular system (Tousoulis *et al.*, 2011; Kessler *et al.*, 2016; Johansson *et al.*, 2017; Al-Shamsi *et al.*, 2019; Gyldenkerne *et al.*, 2019).

In the last decade, findings about genetic variability within individuals and populations have allowed to better understand the impact of certain polymorphisms on endothelial dysfunction, atherosclerosis, and the clinical components of CVD, including coronary artery disease (CAD), acute coronary syndrome (ACS), myocardial infarction (MI), carotid

Departments of ¹Molecular Biology and ²Endocrinology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico.

³Department of Urology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA.

⁴Academic Division of Health Sciences, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, Mexico.

⁵Department of Genetics, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico.

⁶Multidisciplinary Academic Division of Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, Mexico.

⁷Multidisciplinary Academic Division of Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Tabasco, Mexico.

Anexo 5. Artículos de divulgación

Castillo-Avila, R. G., González-Castro, T. B., Tovilla-Zárate, C. A., López-Narváez, M. L., Juárez-Rojop, I. E., Arias-Vázquez, P.I., Genis-Mendoza, A.D. (2020). The Role of Rehabilitation in Individuals with Coronavirus COVID-19: A Comprehensive Review. *Chron Pain Manag*, 4, 129. (Primer autor).



Chronic Pain and Management Journal

Review Article

Castillo-Avila RG, et al. *Chron Pain Manag* 4: 129.

DOI: 10.29011/2576-957X.100029

The Role of Rehabilitation in Individuals with Coronavirus COVID-19: A Comprehensive Review

Rosa Giannina Castillo-Avila¹, Thelma Beatriz González-Castro², Carlos Alfonso Tovilla-Zárate³, María Lilia López-Narváez⁴, Isela Esther Juárez-Rojop¹, Pedro Iván Arias-Vázquez², Alma Delia Genis-Mendoza⁵

¹Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, Villahermosa, Tabasco, México.

²Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Jalpa de Méndez, Tabasco, México.

³Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Comalcalco, Tabasco, México.

⁴Hospital General de Yajalón, Secretaría de Salud, Yajalón, Chiapas, México.

⁵Instituto Nacional de Medicina Genómica, Laboratorio de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Ciudad de México, México.

*Corresponding author(s): Carlos Alfonso Tovilla Zárate, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Ranchería Sur, Cuarta Sección, C.P. 86650, Comalcalco, Tabasco, México.

Thelma Beatriz González Castro, División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Carretera estatal libre Villahermosa-Comalcalco km 27 s/n, Ranchería, C.P. 86205, México.

Citation: Castillo-Avila RG, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, López-Narváez ML, Juárez-Rojop IE, et al. (2020) The Role of Rehabilitation in Individuals with Coronavirus COVID-19: A Comprehensive Review. *Chron Pain Manag* 4: 129. DOI: 10.29011/2576-957X.100029

Received Date: 15 July, 2020; **Accepted Date:** 17 August, 2020; **Published Date:** 24 August, 2020

Abstract

Introduction: The etiopathogenesis of COVID-19 is unacknowledged. Each individual responds different to COVID-19 and the approach for treating this disease is multidisciplinary. To analyze the possible contribution of each rehabilitation stage of COVID-19 surviving individuals including quarantine, hospital settings and isolation. We performed a literature review in order to identify studies that have analyzed the role of rehabilitation in individuals with COVID-19.

Methods: We used the keywords “physiotherapy and COVID-19” or “physical rehabilitation and COVID-19” or “physiotherapy and patients with coronavirus” or “physiotherapeutic treatment of the patient with COVID-19”.

Results: For adults quarantined at home, physical therapy should be mandatory. In most individuals with COVID-19, complications and disabilities could be prevented with physiotherapy. When isolated with COVID-19, the use of remote electronic devices for consultation and education can be very useful. Finally, physiotherapy in individuals who survived COVID 19 is of great importance to help them re-integrate into their daily lives.

Conclusion: Physiotherapy has a positive role in individuals with COVID-19 and/or those who survived it. Therefore, it is necessary to sensitize the medical team and provide physiotherapy to individuals with and COVID-19.

Keywords: COVID-19; Rehabilitation; Coronavirus; Rehabilitator

Introduction

In December 2019, in the Wuhan Hubei province of China, a new outbreak of coronavirus (2019-nCoV) pneumonia emerged, which was later called Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) [1]. On March 11 2020, the World Health Organization (WHO) declared

the coronavirus as a global pandemic due to the increase in cases >118,000 reported up to then in 110 countries and the latent risk of spreading this new disease [2]. This disease mainly affects the respiratory tract and although the majority of cases present a slight or moderate evolution, 5 to 10% can have a serious and life-threatening course. Worldwide and up to today, there is no specific and effective antiviral treatment for those affected with the new coronavirus [3]. Despite the relevance of COVID-19 and

Arias-Vázquez, P. I., Tovilla-Zárate, C. A., Nava-Bringas, T. I., Serrato-Zapata, C. X., González-Castro, T. B., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., **Castillo-Avila, R. G.** (2020). Effectiveness of Paravertebral Ozone Therapy in Individuals with Low Back Pain with or without Radicular Pain: A Systematic Review. *Chron Pain Manag*, 4, 128. (Coautor).



Research Article

Effectiveness of Paravertebral Ozone Therapy in Individuals with Low Back Pain with or without Radicular Pain: A Systematic Review

Pedro Iván Arias-Vázquez¹, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate^{1*}, Tania Inés Nava Bringas², Cuauhtli Xiunel Serrato Zapata³, Thelma Beatriz González-Castro⁴, Isela Esther Juárez-Rojop⁴, María Lilia López-Narvaez⁵, Rosa Giannina Castillo Avila⁴

¹Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Comalcalco, Tabasco, México

²División de Rehabilitación Ortopédica del Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra", Ciudad de México

³Centro de Rehabilitación y Educación Especial Morelos, Cuernavaca Morelos, Mexico

⁴Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, Villahermosa, Tabasco, México

⁵Hospital General de Yajalón "Dr. Manuel Velasco Siles", Secretaría de Salud, Yajalón, Chiapas, México

*Corresponding author: Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, 1Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Ranchería Sur, Cuarta Sección, C.P. 86650, Comalcalco, Tabasco, México

Citation: Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Nava-Bringas TI, Serrato-Zapata CX, González-Castro TB, et al. (2020) Effectiveness of Paravertebral Ozone Therapy in Individuals with Low Back Pain with or without Radicular Pain: A Systematic Review. *Chron Pain Manag* 4: 128. DOI: 10.29011/2576-957X.100028

Received Date: 15 July, 2020; Accepted Date: 12 August, 2020; Published Date: 19 August, 2020

Abstract

Objective: To analyze the efficacy of infiltrations with ozone in paravertebral muscles in individuals with low back pain with or without radicular pain.

Methods: A systematic search was conducted in electronic databases such as PUBMED, SCOPUS, SCIELO, DIALNET and other sources including Google Scholar, from January 2000 to December 2019, using the terms: ozone "or" ozone therapy "or" ozone injections "or" ozone infiltrations "and" low back pain "or" lumbar disc herniation.

Results: A total of 254 citations were identified, 59 studies were analyzed in full text, and nine studies were eligible: four observational studies and five clinical trials. In the studies analyzed it was reported that infiltrations with ozone in paravertebral muscles were effective in reducing acute and chronic low back pain, in the short, medium and long term. No side effects or serious adverse reactions were reported in any of the individuals treated. All the studies included presented poor methodological quality and / or high risk of bias.

Conclusions: Infiltrations with ozone in paravertebral muscles appear to be effective tool for the management of low back pain with or without radicular pain. However, due to the low methodological quality of the studies included, it is not possible to recommend this intervention as part of the first line of treatment for low back pain. Clinical trials with adequate methodology to clarify the effectiveness and safety of this intervention are necessary.

Impact: The results of this review indicate that paravertebral ozone therapy could be a tool to control low back pain with or without associated radicular pain in people who have undergone other conventional therapies without success.

Keywords: Herniated disc; Low back pain, Ozone

Introduction

The low back pain is an extremely frequent health problem, with an incidence of 36% and with one-year recurrence of 50% [1]. The prevalence in one year can reach up to 56% and the prevalence during life is 84% [1,2]. The etiology of low back

pain is multifactorial and it is classified based on the mechanism of injury, etiological diversity, time of evolution and degree of radicular involvement [3]. Although there are various treatment modalities for this pathology, there is no standard or specific treatment for it. A conservative treatment represents the first line of action in individuals with chronic low back pain [4,5]. On the other hand, multidisciplinary rehabilitation programs [6] including