

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE ZINC Y TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR,
MANIZALES PERÍODO 2019-2020: ESTUDIO ZINDEPA**

María Natalia García Restrepo

Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias para la Salud, Departamento de Salud Mental y Comportamiento
Humano
Manizales, Colombia
2022

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE ZINC Y TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR,
MANIZALES PERÍODO 2019-2020: ESTUDIO ZINDEPA**

María Natalia García Restrepo

Trabajo de Investigación presentado como requisito parcial para optar al título de.

Especialista en Psiquiatría

Director:

PhD, Oscar Mauricio Castaño Ramírez.

Grupo de Investigación: Salud Mental y Comportamiento Humano
Línea de Investigación: Salud Mental en el Departamento de Caldas

Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias para la Salud, Departamento de Salud Mental y Comportamiento
Humano
Manizales, Colombia
2022

Resumen

Introducción y objetivos: La etiología del trastorno depresivo mayor se ha relacionado entre otros con déficits de microelementos como el zinc (Zn). El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre los niveles séricos de Zn, la fuerza muscular y la depresión.

Métodos: Estudio observacional, analítico de casos y controles con 103 pacientes hospitalizados en la Clínica San Juan de Dios en Manizales por trastorno depresivo mayor y 36 controles sin historia personal de enfermedad mental. Los grupos se parearon por sexo, edad, nivel educativo y estrato socioeconómico. La severidad de la depresión se evaluó mediante la escala Montgomery – Asberg (MADS). Se determinaron los niveles séricos de Zn y se evaluó la fuerza de prensión manual. Se realizaron análisis descriptivos, regresión logística binaria y regresión lineal, siendo la variable dependiente la severidad de la depresión.

Resultados: Los niveles bajos de Zn y una menor fuerza muscular estuvieron relacionados con la presencia de depresión. Hubo asociación positiva entre la menor fuerza muscular y los puntajes altos en la escala MADS.

Conclusión: Se encontró una asociación entre depresión y niveles bajos de Zn, y una asociación inversa entre la gravedad de la depresión y la fuerza muscular.

Palabras clave: Zinc, depresión, fuerza de prensión manual, trastorno depresivo mayor, dieta, nutrición

Abstract:

Background and Objectives: The etiology of major depressive disorder has been related among others factors to deficiencies of microelements such as zinc (Zn). This study aimed to determine the association between serum Zn levels, muscle strength, and depression.

Methods: An observational, analytical case-control study with 103 depressive patients hospitalized at the San Juan de Dios Clinic in Manizales, and 36 controls with no personal history of mental illness were evaluated for serum zinc levels (Zn). The groups were matched by sex, age, educational level, and socioeconomic stratum. The severity of depression was assessed using the Montgomery – Asberg rating scale (MADRS). Serum Zn levels were determined and manual grip strength was assessed. Descriptive analysis, binary logistic regression and linear regression were performed with severity of depression as dependent variable.

Results: Low Zn levels and reduced muscle strength were related to the presence of depression. There was a positive association between lower muscle strength and higher scores on the MADRS scale.

Conclusion: An association was found between depression and low Zn levels, and an inverse association between severity of depression and muscle strength.

Key words: zinc, depression, handgrip strength, major depressive disorder (MDD), diet, nutrition

Tabla de contenidos

Contenido

Introducción.....	7
1. Planteamiento del problema y justificación	9
2. Marco teórico.....	12
Trastorno depresivo mayor:	12
Instrumentos para la determinación de la gravedad de la depresión mayor:	13
Epidemiología del trastorno depresivo mayor	14
Factores de riesgo para depresión mayor	14
Fisiopatología de la depresión	15
Tratamiento de la depresión	20
<i>Depresión resistente:</i>	22
Pronóstico	23
Fuerza muscular:	24
Métodos de medición de la fuerza muscular:	25
El zinc (Zn):	26
Absorción:	28
Funciones y equilibrio:	28
Excreción de zinc.....	29
El zinc y el músculo :	29
El zinc y el cerebro:	29
Fuentes nutricionales del zinc:.....	32
<i>Deficiencia de zinc</i>	32
3. Objetivo general.....	33
4. Objetivos específicos	33
5. Estrategia metodológica	33
Hipótesis del investigador.....	34
Población y muestra	34
Procedimiento:	36
Cuadro de operacionalización de variables	37
Análisis estadístico	39
Cronograma	40
Componente bioético	40

Compromiso social	41
Compromiso medioambiental	41
Difusión de resultados	41
6. Resultados:.....	41
Características clínicas	45
7. Discusión	48
8. Conclusiones	53
9. Referencias bibliográficas	54
10. Anexos.....	69
10.1 consentimiento informado	69

Introducción

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad mental, crónica y recurrente. Con una prevalencia anual alrededor del 7.1%, sólo la mitad de las personas que la padecen reciben alguna clase de tratamiento adecuado; dentro de éste porcentaje 12% - 55 % presentan resistencia o una respuesta inferior a la esperada a pesar de utilizar dos o más medicamentos correctamente indicados por un periodo de tiempo adecuado; lo que se define como depresión resistente (1). Su etiología es multifactorial y compleja, e involucra factores genéticos, temperamentales, historia de adversidad económica y social, eventos traumáticos de la vida y estresores ambientales (2). Para el sistema de salud, el costo del tratamiento de los pacientes con depresión durante el año 2017 en Estados Unidos incrementó un 43.4% al ser comparado con el aumento del costo de la atención de personas sin trastorno depresivo (1) y, más importante aún, implica un amplio espectro de consecuencias para quienes padecen depresión, para sus familias y allegados, ya que ven perturbados sus ámbitos familiar, social, relacional y académico; finalmente la consecuencia más grave e irremediable es el suicidio (2).

Una de las estrategias con mayor evidencia en el tratamiento de la depresión es la terapia farmacológica; sin embargo con el advenimiento de una hipótesis nueva sobre los mecanismos neuronales que llevan a la depresión, que es la hipótesis inflamatoria, ha surgido un campo de estudio novedoso y prometedor que es la psiquiatría nutricional; particularmente en el caso de la depresión éste campo busca definir hasta qué punto elementos antioxidantes y antiinflamatorios, por ejemplo los ácidos grasos poliinsaturados, omega 3, algunos aminoácidos, vitaminas del complejo B, y oligoelementos, son útiles en la prevención o el tratamiento del trastorno depresivo (3).

Dentro de la psiquiatría nutricional un tópico de interés son los elementos traza y oligoelementos, al ser protagonistas en múltiples procesos del funcionamiento celular como cofactores o mediadores, también como constituyentes de enzimas, proteínas o catalizadores de reacciones fisiológicas. La deficiencia o el exceso de los mismos puede activar vías metabólicas anómalas o el cese de procesos celulares necesarios para el correcto funcionamiento cerebral. Algunos de éstos elementos son: cobre, selenio, molibdeno, magnesio, cobalto, cromo y zinc (4). El zinc se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo humano, sin embargo, sus concentraciones son llamativamente altas en determinados tejidos como el músculo esquelético y el cerebro; no es de extrañarse entonces que sea esencial para el metabolismo neuronal y que se haya asociado, en diferentes estudios, con la depresión (5).

El ejercicio físico es una de las intervenciones involucradas en la prevención y tratamiento multimodal de la depresión; y el bajo desempeño físico tiende a corresponder con los mayores puntajes de depresión, especialmente en población madura y pertenecientes a la tercera edad. Un indicador poco invasivo y de fácil disponibilidad para determinar la condición física de una persona es la medición de la fuerza muscular mediante la fuerza de presión manual; la que, en estudios de corte transversal y

longitudinal, se ha reportado asociada de manera independiente con las puntuaciones en las escalas que determinan la intensidad de un episodio depresivo (6).

Correlacionado con el estado nutricional y el bajo ingreso económico, propio de los países latinoamericanos, la deficiencia de zinc ha sido catalogada un problema de salud pública y causa de pérdida de años de vida saludable (7)(2). No sorprende que los indicadores de un bajo estatus económico como nivel educativo, nivel de ingresos y empleo limiten la posibilidad de recibir un adecuado aporte nutricional; es decir una alimentación variada y rica en vegetales, cereales no refinados, legumbres, proteínas, frutos secos como fuentes de energía y fuentes de micronutrientes como el zinc (8)(9).

Con base en lo anterior, este proyecto fue diseñado con el fin de evaluar la asociación entre la fuerza muscular, los niveles séricos de zinc y la depresión en una muestra de pacientes hospitalizados en la Clínica San Juan de Dios de Manizales.

1. Planteamiento del problema y justificación

Según la OMS, “la depresión es un trastorno mental frecuente”, catalogado como un importante problema de salud pública (10); sufrida por más de 350 millones de individuos (2), es una de las primeras causas de discapacidad y años de vida perdidos (11). El número total estimado de personas con depresión aumentó en 18,4% entre el 2005 y el 2015; ese año los trastornos depresivos representaron un total de más de 50 millones de años vividos con discapacidad a escala mundial (10). En el año 2017 fue responsable de un incremento en el 43 % del coste de atención de salud en Estados Unidos, no solo incrementa los costos de atención en salud, además representa un profundo impacto social y económico; dentro del que se cuenta la disminución de la productividad por ausentismo laboral y desempleo (1).

En Colombia, la prevalencia de los trastornos depresivos, según datos del Ministerio de Salud del 2017 fue del 5,4%; dentro de la publicación se evidenció que la regiones con mayor carga de la enfermedad fueron la Central y la Oriental, con prevalencias del 20,9% y 16,2% respectivamente (12). A nivel municipal se encontró un estudio que evaluó la prevalencia de la depresión en estudiantes de colegios oficiales en Manizales - Caldas en 2008; el cual arrojó como resultado una carga de depresión clínica global del 38.8% (13). En 2014 se realizó una estimación en los estudiantes de las facultades de medicina de la ciudad, en la que 34,5% padecían depresión, cifra que se encuentra en ascenso de acuerdo a datos más recientes (14,15).

Ya descrito el impacto en términos de salud pública, y sobre la economía y la comunidad, en un nivel más íntimo, se menciona el sufrimiento del núcleo familiar de cada paciente deprimido, que incluye incumplimiento de roles al interior de la familia por parte del paciente y de los cuidadores, fatiga emocional, pérdida del sentido de pertenencia y seguridad, dificultades financieras secundarias a la disminución de productividad y pago de tratamientos, pérdida de integración familiar y actividades de ocio, altos niveles de ansiedad y pérdida de roles y actividades sociales. Con el incremento de la intensidad y la duración de los síntomas depresivos llegan consecuencias devastadoras e irremediables como los intentos autolíticos y el suicidio (16).

La etiología de la depresión es variada, siendo una enfermedad multifactorial. Entre los factores de riesgo encontramos la historia familiar de enfermedad mental, eventos estresores y traumáticos en la infancia y adolescencia, la adversidad económica, bajo nivel educativo, crisis vitales, enfermedad médica y, recientemente, se ha relacionado con factores dietéticos (3,5), (17).

La deficiencia de un elemento traza, el zinc, ha demostrado inducir comportamientos depresivos en ratones adultos, y en modelos preclínicos su suplementación ha provocado efectos similares a los antidepresivos. En humanos su déficit se ha relacionado con trastornos de ansiedad, deterioro de las funciones cognitivas y depresión (18). El principal regulador de los niveles de zinc en el humano es la ingesta; se encontró

una asociación inversa entre la misma y la severidad de la depresión (19–22). En contraste con lo anterior, un estudio prospectivo realizado en 2682 hombres finlandeses concluyó que una dieta baja en zinc no desencadena depresión en hombres (23); en concordancia un estudio de corte transversal observacional, realizado en 2163 mujeres y 1545 hombres, encontró que la baja ingesta de zinc en sí estaba asociada con la depresión en mujeres pero no en hombres (24).

El zinc es protagonista en la regulación de la función celular y la neuromodulación (25). Algunos estudios encontraron que el zinc también puede tener una influencia en la transmisión neuronal implicada en la depresión, como los sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos y glutamatérgicos (26); también ha demostrado incrementar los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (27,28). Algunos investigadores han considerado este microelemento como un potencial marcador del trastorno depresivo mayor, al correlacionar menores niveles de zinc en pacientes deprimidos cuando se compara con aquellos con otros trastornos psiquiátricos (29,30).

Por otro lado, la fuerza muscular se postula como otro indicador de depresión en pacientes adultos. Recientemente el trabajo realizado por Hyunkyu et al., analizó la evolución longitudinal de los niveles de depresión y la fuerza muscular en 6783 adultos coreanos, entre 2006 y 2018, observando que aquellos que presentaban disminución en la fuerza de agarre manual mostraban mayores puntajes de depresión (6); a favor de esta relación se encuentran otros estudios de corte transversal, en especial en mayores de 60 años, sin embargo, no ha sido posible determinar con absoluta certeza los mecanismos mediante los que la fuerza muscular mejora los niveles de depresión (31), (32–34).

El zinc es uno de los oligoelementos más comunes en el cuerpo humano, con mayor concentración en tejidos con alta demanda energética como el músculo esquelético y el cerebro. De manera similar a lo visto en la depresión, el zinc también se relaciona con un mejor desempeño físico y fuerza muscular, y uno de sus mecanismos relacionados es la disminución del estrés oxidativo en la sarcopenia (35,36). La ingesta proteínica y la ingesta de zinc son predictores positivos de los cambios en la masa muscular en adultos (37).

Existen revisiones que apoyan la asociación entre dietas ricas en variados nutrientes, entre ellos el zinc, magnesio, vitaminas del grupo B y grasas como el aceite de oliva, y una reducción del riesgo de depresión. De nuevo, al tener en cuenta que la depresión es una enfermedad multifactorial y que la dieta es el resultado de un hábito diario, no es posible atribuir la enfermedad depresiva a un solo elemento dentro del panorama nutricional de una persona, y tampoco se puede referir como un factor de riesgo para la depresión; sin embargo, vale la pena tener en cuenta que sí existe una relación entre estilos dietarios poco saludables y la depresión, a pesar de que no se haya establecido exactamente la dirección de ésta asociación (38,39).

En la actualidad dentro de las opciones para el tratamiento de la depresión no bipolar se incluyen terapias como la cognitivo conductual (40), fármacos, inicialmente los antidepresivos tricíclicos y, más recientemente, con menos efectos adversos y un mejor índice de seguridad, los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (41), e inhibidores duales. Existen alternativas de segunda línea como los estabilizadores del ánimo, la adición de psicoestimulantes, la levotiroxina y la TECAR con indicaciones específicas (11,42). Sin embargo, sólo cerca del 50% de los pacientes tratados logra la remisión (43), lo evidencia la necesidad llevar a cabo investigaciones respecto a otras potenciales alternativas terapéuticas y coadyuvantes del tratamiento del trastorno depresivo.

En adición a las alternativas expuestas, el uso de zinc en el trastorno depresivo se muestra prometedor como un coadyuvante en el tratamiento de la depresión (18,22,44–46). Existe evidencia de niveles séricos de zinc significativamente menores en las personas con depresión refractaria al tratamiento, y de mayor velocidad de inicio de respuesta a la imipramina tras la administración de suplementos de zinc, particularmente en pacientes que anteriormente no respondían a las farmacoterapias antidepresivas (43).

Al día de hoy, en la ciudad de Manizales, no se cuenta con estudios recientes que caractericen la población adulta con depresión; tampoco con un estudio que asocie los niveles séricos de zinc y la depresión, y que permita estimar la importancia de esta asociación y las posibles alternativas en cuanto a prevención y tratamiento en la población local.

Al integrar la información previa se concluye que es de vital importancia generar evidencia clínica, ya que este oligoelemento tiene un perfil bajo de efectos adversos, es accesible, relativamente económico, de fácil administración y adherencia, e incrementaría el abanico de elementos terapéuticos de los especialistas en salud mental para los pacientes con trastorno depresivo. A partir de lo anterior surge la pregunta problema: ¿Cuál es la asociación entre los niveles de Zinc Sérico en la población adulta con trastorno depresivo mayor en la ciudad de Manizales, hospitalizados en la clínica psiquiátrica San Juan de Dios, en el período 2019 -2020?

2. Marco teórico

Trastorno depresivo mayor:

El episodio de depresión mayor se caracteriza por periodos de dos semanas de duración, en las cuales se evidencian cambios claros en el afecto, la cognición y las funciones neurovegetativas que representan una clara variación del funcionamiento previo. Estos cambios son reportados por el paciente y/o sus personas cercanas, están presentes durante dos semanas o más, y todos los días, en la mayor parte del día. Se caracteriza por estado de ánimo triste o depresivo la mayor parte del tiempo y/o anhedonia (incapacidad de experimentar placer o interés por actividades que antes sí lo generaban). Además se acompaña de cinco o más de los siguientes síntomas (47):

1. Fatiga o falta de energía, que en algunas personas se manifestará como quejas somáticas múltiples.
2. Pérdida del placer en casi todas las actividades.
3. Cambios en el apetito: hiperfagia o hiporexia, con la consecuente ganancia de peso o pérdida de peso involuntaria, respectivamente.
4. Alteraciones en el patrón de sueño: hipersomnias o insomnio.
5. Alteraciones psicomotoras que, aunque son menos frecuentes, son indicativas de una mayor gravedad global y pueden incluir agitación o, al contrario, retraso psicomotor, los cuales pueden sucederse el uno al otro.
6. Ideas persistentes o recurrentes de culpa, inutilidad, desesperanza, que además son exageradas o sobrevaloradas, y pueden llegar a ser ideas delirantes.
7. Dificultades en la toma de decisiones, concentración y memoria.
8. Ideas de muerte recurrentes que pueden ir desde el deseo de fallecer, pasar por ideas suicidas sin plan establecido, hasta un plan concreto para realizar un suicidio o el intento autolítico (47).

La intensidad del episodio depresivo puede ir desde leve, caso en el que se cumplen solo 5 síntomas del episodio y el grado de compromiso funcional, escolar, laboral familiar no es notorio, hasta grave, en el cual se encuentran pacientes con alteración de la verificación de la realidad, extrema agitación o retraso psicomotor, o que, por la intensidad de los síntomas y cantidad de criterios diagnósticos exhibidos presenta grandes dificultades en sus ámbitos de desempeño vital, en ocasiones incapacidad para atender sus necesidades básicas de autocuidado, y también incluye a los pacientes

deprimidos con ideación autolítica (47). Los pacientes con un episodio de depresión grave no pueden ser tratados en la clínica ambulatoria debido al riesgo vital en el que se encuentran inmersos (42).

La Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5 define unos criterios de exclusión para las personas que se presentan con síntomas sugestivos de un episodio depresivo mayor, pero cuyos cuadros clínicos corresponden en realidad a otro trastorno. Está indicado descartar otras condiciones médicas no psiquiátricas que puedan explicar los síntomas del paciente o que puedan imitar un episodio depresivo. Dentro de los trastornos mentales es necesario descartar reacciones de duelo y adaptación, trastornos del espectro de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo, intoxicación o abstinencia de sustancias o medicamentos, y el trastorno afectivo bipolar (mediante la ausencia de episodios de hipomanía, manía o episodios afectivos de características mixtas a lo largo de la vida) (42,47).

Instrumentos para la determinación de la gravedad de la depresión mayor:

Para tal fin se utilizan diferentes escalas validadas, por ejemplo, la escala de Depresión de Beck, que es autoadministrada y, por tanto, representa inconvenientes en población con menor escolaridad (48).

En 1960 nace la escala de depresión de Hamilton para evaluar la gravedad de la depresión en pacientes hospitalizados, con fiabilidad y validez aceptadas, y es una de las más utilizadas en estudios clínicos; como desventajas, es altamente sensible a los componentes ansiosos y somáticos de la depresión, lo que puede ser un factor de confusión en adultos mayores, al igual que personas con comorbilidades no psiquiátricas o enfermedades dolorosas crónicas (48,49). En 2009 López – Pina et al. evaluaron la fiabilidad de ésta escala mediante un metaanálisis de 23 estudios encontrando una variabilidad entre las diferentes puntuaciones asignadas a cada ítem y heterogeneidad en los estudios, sugiriendo cautela al considerar su fiabilidad, probablemente en relación a las diferencias culturales propias de la aplicación de escalas psicométricas no adaptadas a cada idioma o país (50).

La escala de depresión de Montgomery-Ásberg, con 10 preguntas a calificar de acuerdo a la intensidad del síntoma (de 0 a 7), es otra escala heteroaplicada. Como ventajas brinda más atención al dominio ideacional de la depresión, sin dejar de lado los dominios afectivo y somático, lo que brinda un mayor equilibrio a los grupos sintomáticos (48,49). Se creó en 1979 por Stuart Montgomery y Marie Ásberg para mejorar la capacidad de diferenciación de la respuesta a la medicación depresiva en los ensayos clínicos adelantados hasta entonces (51); por otro lado, existe un componente observacional del estado de tristeza del paciente que puede ser consultado con los familiares o diligenciado por el observador (48,49). Es más sensible al cambio sintomático a través de la evolución de la enfermedad que otras escalas, y es una de las más utilizadas en estudios clínicos,

pues cumple el objetivo para el cual se creó. No se contaba inicialmente con puntos de corte para la identificación de la gravedad; pero su uso ha dado pie al establecimiento de los siguientes:

- Episodio depresivo en recuperación o no deprimido: < 6.
- Episodio depresivo leve: 7 – 19.
- Episodio depresivo moderado: 20 – 34.
- Episodio depresivo grave 35 – 60 puntos (49).

Esta escala tiene como virtud haber recibido una validación en la población colombiana recientemente, por Cano et al. en 2015, ya que la aplicabilidad y confiabilidad del instrumento puede sufrir cambios producto de su traducción y requerir adaptaciones al contexto cultural de cada país, afectando la exactitud y fiabilidad en la interpretación de otras escalas en Colombia (49).

Epidemiología del trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo es una enfermedad común en el mundo. Posee una prevalencia a lo largo de la vida aproximadamente del 15% entre los adultos en los países de altos ingresos (52). Se estima que en el planeta más de 350 millones de personas padecen depresión mayor (2), mientras otra fuente declara una prevalencia estimada de 264 millones de personas a nivel mundial (11). Dicha prevalencia y consecuencias la sitúan en el segundo lugar como causa de años de vida con discapacidad en el mundo (53). En cuanto a las muertes por suicidio, según cifras de la OMS, se estima que ocurre una cada 40 segundos alrededor del mundo (54). Las mujeres presentan tasas de prevalencia que llegan a ser 1,5 - 3 veces mayores que las de los hombres (12).

En Colombia, los datos más recientes provienen de la última Encuesta Nacional de Salud Mental, un hito nacional en la estadística en este campo, y que se realizó en 2015, encontrando su prevalencia total en algún momento de la vida en un 4.3%, con una prevalencia anual de 1.9% (12). En el ámbito regional, en Caldas, durante el 2016 se registraron 1546 casos ambulatorios de episodio depresivo mayor y 1863 de trastorno depresivo recurrente, siendo respectivamente el 7% y el 9% de las atenciones que se realizaron por consulta externa en salud mental para adultos (55). Dentro de la ciudad, durante el año 2018, se realizó un tamizaje en 211 estudiantes de Medicina de la Universidad de Caldas, en el que 63% de los respondientes cumplían criterios para depresión y 17% para depresión severa (15).

Factores de riesgo para depresión mayor

La etiología del trastorno depresivo es multifactorial. Como uno de los principales factores etiológicos se menciona el aspecto genético, el cual es complejo, ya que están

involucrados múltiples genes, con una correlación entre gemelos alrededor del 37% y correlación familiar cercana al 32%. Datos arrojados por el proyecto GWAS han catalogado múltiples genes comunes a diferentes enfermedades mentales mayores además de la misma depresión mayor, como el trastorno afectivo bipolar y la esquizofrenia, que a la vez se han relacionado con una mayor incidencia familiar de trastornos depresivos. (42,56).

Estos factores heredables y temperamentales, por ejemplo la tendencia al neuroticismo, se ven potencializados por circunstancias como los estilos de crianza, la negligencia, periodos de maltrato físico o psicológico a lo largo de la vida, pérdidas familiares y duelos, eventos vitales estresantes como accidentes, eventos traumáticos, violencia sexual, divorcios, viudez, enfermedad médica crónica, condiciones dolorosas crónicas y enfermedad oncológica; se incluyen también desempleo, insatisfacción laboral, baja escolaridad, acoso escolar o laboral, adversidad económica, coexistencia de enfermedades mentales como dependencia de sustancias psicoactivas, trastornos de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, esquizofrenia, deterioro neurocognitivo, entre otras (42); además, en adultos mayores algunos de estos determinantes biológicos, psicosociales y estresores vitales predicen un incremento de la presentación de episodios depresivos (57), con cifras que alcanzaron una prevalencia de 34% en adultos mayores en 2016 (58); ejemplo de lo anterior, es el incremento de los casos de depresión en la población general, en especial en los mayores de 55 años y en condición de desempleo tras la crisis social y sanitaria ocasionada por la pandemia COVID-19 (54).

Con respecto a la nutrición, se ha encontrado como factor de riesgo modificable la dieta pobremente balanceada. Recientemente un metaanálisis incluyó 45826 participantes con depresión, que recibieron intervenciones dietéticas vieron reducidos sus síntomas de depresión al ser comparados con el grupo control (59). Hallazgos de ensayos randomizados y controlados sugieren menor riesgo, reducción del riesgo relativo de depresión del 32%, en consumidores de dieta estilo Mediterráneo (60). En la misma línea, otros autores han encontrado menor riesgo de depresión y mejor respuesta en las escalas de depresión y ansiedad en pacientes que incluyen mayores proporciones dietarias de frutas, vegetales, pescado, carnes magras, aceite de oliva y granos enteros (38,61,62).

Fisiopatología de la depresión

Varios mecanismos contribuyen a explicar la fisiopatología de la depresión, exponiendo múltiples vías neuronales, mecanismos de señalización celular, inflamación y muerte neuronal; sin embargo, los mecanismos exactos no han sido completamente vislumbrados. Algunas de estas explicaciones incluyen la hipótesis de las aminas biogénicas o monoaminas, la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal,

factores inflamatorios, infecciosos y neuronales. A continuación se revisarán aspectos básicos de algunas teorías:

Factores perinatales y programación cerebral:

Factores epigenéticos que afectan a un feto harán que éste sea más proclive a la depresión que otro, si durante la gestación la diada es expuesta a estrés importante. Durante esta etapa crítica los glucocorticoides y citoquinas maternas han demostrado atravesar la placenta y producir en el feto defectos en la diferenciación, crecimiento, migración y sinapsis neuronales, con atrofia y reducción del volumen del hipocampo (2,63,64). Interleuquinas como la IL- 6 y la IL- 17, en estudios in vitro realizados en ratones, participan en la transformación de linfocitos CD4 indiferenciados en linfocitos Th17, que están involucrados en la génesis de autoinmunidad y depresión (64,65).

Existen periodos críticos que incrementan el impacto de esta tormenta inflamatoria y activación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal en el feto y la madre, por ejemplo, en humanos se considera crítico el primer trimestre, periodo en el que se forma el hipocampo y el sistema límbico, estructuras altamente sensibles al cortisol. Cambios que como se relatará más adelante se reproducen en la vida ulterior del niño y adulto deprimidos (64,66).

Se diría entonces que la hipótesis inflamatoria de la que se hablará a continuación, para algunos pacientes tiene como punto de partida la anterior teoría, configurando una proclividad a la disregulación de la respuesta inflamatoria, ya que la programación cerebral, arriba descrita, puede contribuir a explicar el hecho de que no todas las personas expuestas a estresores vitales desarrollan posteriormente un episodio depresivo a lo largo de su vida (64).

De forma congruente con lo anterior se ha observado que en aquellos adolescentes que como respuesta al estrés interpersonal tienen elevaciones más rápidas y más altas de citoquinas inflamatorias como TNF- α e interleuquina 1 β (64,67); acompañando a esta tormenta de citoquinas se encuentra cortisol como hormona que inicia la respuesta al estrés. En condiciones limitadas este un proceso adaptativo que contribuye al acoplamiento al nuevo contexto. La fisiopatología ha enseñado que cuando estos cambios prevalecen en el tiempo, se disminuye la sensibilidad de los receptores al cortisol, pues se regulan a la baja, con el subsecuente incremento del cortisol. Es cuando esta alostasis, inicialmente adaptativa, se vuelve en contra del huésped; los cambios a largo plazo consisten en una reducción del metabolismo neuronal y la actividad mental y física, síntomas que configuran la depresión. Así, el estrés prolongado genera disregulación en la neurotransmisión glutamatérgica con efectos excitotóxicos sobre las neuronas (64,68).

Hipótesis inflamatoria de la depresión:

Descrita por primera vez en la década de 1990 (69), con varios elementos a favor: por un lado, la base genética de la inflamación en la depresión, la presencia de marcadores inflamatorios circulantes en personas deprimidas, los síntomas depresivos como hipobulia, hiporexia, fatiga, anhedonia, dolor, enlentecimiento mental que recuerdan un estado inflamatorio o una reacción infecciosa; posteriormente surgió evidencia demostrando que no sólo el estrés físico desencadena la inflamación, también lo hace el estrés psicológico interpersonal, psicosocial, incluso la percepción de estrés, es decir, el nivel de distorsión cognitiva (70).

La alta prevalencia de depresión en patologías consistentes en desregulación de la inmunidad innata aporta elementos a favor de esta teoría (71). En un porcentaje importante de la población deprimida se evidencia elevación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleuquinas 6 y 7 (IL-6), (IL-7), y la proteína C reactiva (PCR); especialmente la IL-6 e IL-7 se han correlacionado con la depresión (72). Se suma a lo anterior la evidencia de mejoría de algunos cuadros depresivos con el manejo con agentes antiinflamatorios (71–74).

En circunstancias fisiológicas tras una agresión aguda, como una infección, se activa la inmunidad innata, encargada de reconocer patrones en los antígenos bacterianos (por ejemplo, los lipopolisacáridos provenientes de las bacterias Gram-negativas). Los receptores toll-like receptors (TLR) son el prototipo de este sistema de reconocimiento. Los TLR se encuentran en células inflamatorias como las células dendríticas y neutrófilos y macrófagos, también en la neuroglía; con la señal de los TLR se inicia la cascada de la inflamación, en la que el siguiente paso es la producción de interleuquinas y factores quimioestáticos (TNF α , IL-1, IL6) que se encargarán de la activación celular, migración de las células inflamatorias desde el endotelio vascular hacia los tejidos (quimiotaxis), amplificación de la respuesta celular y transformación de linfocitos a células citotóxicas que en la cronificación de la inflamación serán algunos de los procesos implicados en la muerte celular (75). El sistema nervioso simpático se encarga de coordinar y orquestar esta cascada inflamatoria mediante la liberación de noradrenalina en los tejidos periféricos, vasculatura periférica y órganos linfoides estimulando los receptores β adrenérgicos (70,76).

Es conocido el papel del eje hipotálamo- hipófisis – adrenal; con su activación el producto final es la producción de glucocorticoides por parte de la corteza suprarrenal, los cuales, en condiciones intermitentes y estrés agudo, regula la respuesta a la inflamación para un mejor aprovechamiento de energía en situaciones de peligro y en sanación de la enfermedad, con el final descenso de las citoquinas inflamatorias, por lo cual es el antiinflamatorio endógeno más potente. Desafortunadamente la estimulación constante y crónica del cortisol conduce a la pérdida de la sensibilidad a los corticoides por parte de las células inmunitarias, es decir, se genera resistencia a los glucocorticoides, prolongándose así el estado inflamatorio a través del tiempo e incrementando el cortisol

circulante, como si la persona estuviera en un estado permanente de “lucha o huida”, con consecuencias a nivel físico y mental. Como se enunció anteriormente el estrés interpersonal real o percibido es suficiente para desencadenar la cascada inflamatoria (70).

Hipótesis de las monoaminas en la depresión:

El cerebro posee una amplia red neuronal noradrenérgica, serotoninérgica y dopaminérgica. La primera red se extiende desde el tronco encefálico a casi todas las áreas corticales; la norepinefrina posee un importante papel en la modulación de la función en la corteza prefrontal, el procesamiento de la memoria de trabajo y la regulación del comportamiento y la atención (77). La serotonina ejerce efectos en las áreas corticales y estructuras subcorticales regulando funciones cognoscitivas, ansiedad, humor y sueño, también emite proyecciones hacia la médula espinal en donde regula funciones vegetativas (77). Por su parte, la dopamina, en la corteza frontal, modula funciones de recompensa, motivación, movimiento, memoria de trabajo y atención, y también está implicada en la génesis de la psicosis (77).

El origen de la teoría monoaminérgica de la depresión se remonta a la década de 1950 y se fue desarrollando de manera incidental. Inicialmente al notar los efectos antidepresivos de la iproniazida, utilizada para el tratamiento de la tuberculosis; posteriormente, durante la investigación de una molécula antipsicótica similar a la clorpromazina, se encontró reducción en los síntomas depresivos de quienes recibían la imipramina; finalmente se percibieron los síntomas depresivos causados por la reserpina en el manejo de la hipertensión arterial (78,79). Estos tres fármacos regulan la concentración de monoaminas en la hendidura sináptica; el primero inhibe su degradación, el segundo inhibe su recaptura y el tercero disminuye la concentración de noradrenalina y serotonina en la hendidura sináptica, éste último con efectos depresógenos que pueden ser inhibidos por la imipramina (78,79). A partir de esta observación, Schildkraut (1965) postuló esta teoría en que la depleción de la concentración de serotonina, noradrenalina y dopamina en las sinapsis explicaría la depresión en algunos pacientes (78,79). Hoy en día es la base para el mecanismo de acción de casi la totalidad de antidepresivos conocidos pero, en ese orden de ideas, no responde el interrogante de manera satisfactoria, ya que no todos los casos de depresión muestran la misma respuesta adecuada a las estrategias farmacológicas disponibles (79). Complementando a ésta hipótesis, una posterior fijó su atención en el funcionamiento alterado de los receptores de las monoaminas en la neurona pre o postináptica, de forma que su funcionamiento inadecuado se origina en la escases de la monoamina que causaría una cascada de eventos genéticos que conduce a la regulación a la alta de los receptores, con lo que se reduce más aún la actividad monoaminérgica; en la medida en que los receptores se regulan nuevamente a la baja mediante la acción farmacológica de los inhibidores de recaptura de monoaminas, las neuronas reestablecen su funcionamiento (77).

Papel de los astrocitos y toxicidad de productos de metabolismo neuronal:

Los astrocitos hacen parte de la neuroglia y como tal cumplen una función de monitoreo y regulación del ambiente neuronal extracelular, de forma que remueven el exceso de glutamato y lo reciclan para metabolizar neurotransmisores, principalmente glutamato y glicina, a la vez tienen un efecto estabilizador de iones como el ión potasio; por otro lado son protagonistas en la sinapsis y plasticidad neuronal (80,81); otra de sus funciones vitales es orquestar mecanismos de protección frente al estrés oxidativo y nitrosativo, regulando al alza el glutatión (81,82).

A partir de lo anterior, la disfunción de los astrocitos ha sido asociada dentro de la fisiopatología del trastorno depresivo en varios informes (81,83), con escasos estudios en cerebros humanos, realizados a partir de análisis postmortem de personas fallecidas por depresión o suicidio, se plantea una disminución de la población de astrocitos en éstas personas, en especial en las regiones correspondientes a la habénula lateral y el lóbulo parietal, cambios que también se han observado en ratones con comportamientos depresivos; ambas especies han exhibido una regulación al alza de los canales rectificadores de potasio (Kir4.1) (81,84,85), encargados del transporte de potasio hacia el interior del astrocito, con la consecuente toxicidad inducida por potasio, y la pérdida de ésta célula de la neuroglía, entre otras.

Otra consecuencia del incremento de la actividad de estos canales es la disminución de la producción de factor de crecimiento neuronal derivado del cerebro por parte del astrocito que, se plantea, mejoraría al inhibir los canales Kir4.1 farmacológicamente (81,85). La densidad de los canales rectificadores de potasio ha demostrado ser reversible por la ketamina en ratones (81,84), lo que pone de manifiesto la relación entre la pérdida de la homeóstasis del potasio y el glutamato como consecuencia de la disfunción astrocítica (81).

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

Marcador importante en la patogénesis de la depresión. En condiciones fisiológicas el BDNF asegura la viabilidad neuronal, incrementa la densidad y estabilidad sináptica, siendo protagonista de la plasticidad neuronal (86). En estudios postmortem de cerebros de personas deprimidas y personas que se suicidan se encuentra disminución de los niveles de BDNF y ARN mensajero (ARNm) en el hipocampo y la amígdala. Al contrario, en ratones sometidos a terapia electroconvulsiva o medicamentos antidepresivos incrementa la expresión del BDNF en el hipocampo y la corteza, hallazgo repetido en distintos estudios (86). Cambios epigenéticos acumulados de manera longitudinal conducen a la metilación del ADN promotor del BDNF con lo que disminuye su expresión, al igual que la expresión de su receptor. El BDNF tiene un punto de unión con la teoría

monoaminérgica de la depresión: el estrés disminuye los niveles de serotonina, de forma aguda incrementa los de noradrenalina, y al cronificarse, la disminuye; estos cambios conducen a disminución de la producción de BDNF y la consecuente apoptosis de las neuronas del hipocampo y de la corteza prefrontal (77,86).

El tratamiento antidepresivo genera señales de traducción que conducen al incremento del BDNF a través del incremento de serotonina. Muchos antidepresivos también se unen al receptor del BDNF (TrkB), aunque se unen con menor afinidad que al transportador de serotonina, sin embargo, con el uso prolongado incrementarán la cantidad de receptores y las señales mediadas por estos, con lo que se restaura la neurogénesis en el hipocampo en el largo plazo (86,87). Se presume que el antagonismo de los receptores NMDA producido por la ketamina tiene efectos similares, explicando los efectos antidepresivos de la ketamina, al menos en ratones hay evidencia a favor; sin embargo, en humanos no es demostrable (88).

Tratamiento de la depresión

Alrededor del globo, se calcula que sólo la quinta parte de los pacientes deprimidos en países de altos ingresos recibe un manejo adecuado, a pesar de que 68% de las personas deprimidas en este tipo de países reconocen necesitar un manejo, en contraste con el 34% de los pacientes con depresión en países de bajo ingreso, de los cuales sólo uno de cada 27 pacientes recibirá manejo (53). A continuación, un breve recuento de las principales opciones terapéuticas en el manejo del trastorno depresivo mayor:

Previamente se consideraba remisión del episodio depresivo una reducción de los síntomas iniciales alrededor del 50 %, evidenciada mediante una escala de determinación de la gravedad, lo cual no garantiza una satisfactoria calidad de vida en la mayoría de los pacientes ya que el 90% presentan al menos un síntoma residual, con una media de tres síntomas, por lo que actualmente la meta de tratamiento es la ausencia de síntomas, los cuales, para estos fines, se dividen en tres dominios: afectivo, cognitivo y vegetativo

Desde el punto de vista farmacológico las herramientas disponibles se enfocan en las monoaminas, así un antidepresivo con mayor efecto sobre un sistema monoaminérgico puede beneficiar a un paciente con un dominio sintomático específico, sin embargo, una monoamina puede incidir sobre más de un grupo sintomático (77,89).

Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina

Disponibles en el país: paroxetina, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina. El incremento de la neurotransmisión serotoninérgica genera inhibición de la actividad dopaminérgica y noradrenérgica, con lo cual mejorarían síntomas como el ánimo triste, el insomnio, la impulsividad, y la suicidabilidad, pero el impacto directo del medicamento

será menor sobre la fatiga y en los síntomas cognitivos como la atención y memoria de trabajo (77,89).

Agentes duales:

Su mecanismo de acción final es el incremento de la neurotransmisión serotoninérgica y en dosis mayores la noradrenérgica, con la expectativa de disminuir síntomas residuales como la fatiga, somnolencia, el dolor, la anhedonia y el retraso psicomotor, ya que la norepinefrina incrementa la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens, y en corteza prefrontal también llegan a tener un efecto en los síntomas cognitivos (77,89).

Agentes dopaminérgicos:

El bupropion como monoterapia en pacientes sin bipolaridad beneficia a quienes además de depresión leve, presentan fatiga, dificultades importantes en la concentración y somnolencia diurna. De manera similar sucede con el uso de psicoestimulantes como el metilfenidato, al ser adicionado a otro esquema psicoterapéutico con diferente mecanismo de acción (77,89).

Reportes de caso existen en los que la adición de un inhibidor de colinesterasa ha disminuido los síntomas cognitivos residuales (89).

En contraste con lo anterior, adicionar un agente sedativo como un antipsicótico de segunda generación, puede disminuir la fatiga diurna como consecuencia de mejoría del insomnio (89).

Al tratar un paciente con un episodio depresivo mayor sin trastorno bipolar, la remisión y la elección del medicamento está anclada a factores del paciente, de la enfermedad y del antidepresivo, como su perfil de efectos adversos (90), por lo que la elección será personalizada. En primer lugar, debe tenerse en cuenta el adecuado diagnóstico diferencial, en el que se descarten condiciones que imitan al trastorno depresivo y bipolaridad. De otro lado, la historia previa de depresión y respuesta a esquemas anteriores, la experiencia previa del paciente positiva o no (77,91,92). Influyen la elección del medicamento, también la historia personal de comorbilidad psiquiátrica (por ejemplo, trastornos del grupo de la ansiedad como trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de pánico, la patología dual, los trastornos de la personalidad, el trastorno de estrés postraumático, entre otras. De igual manera, la historia familiar de depresión mayor y suicidio, y la respuesta familiar a medicamentos antidepresivos (91,92).

Otros elementos no menos importantes a considerar: historia médica y familiar de comorbilidades no psiquiátricas, cardiovasculares, dolor crónico, oncológicas, metabólicas como diabetes mellitus y obesidad, y el listado de medicamentos que el paciente utiliza para el momento de la entrevista. Las comorbilidades de cualquier clase disminuyen la efectividad del tratamiento antidepresivo y requieren control adecuado (91,92).

Depresión resistente:

La probabilidad de remisión disminuye en el paciente con episodios depresivos largos, múltiples, o cuya respuesta ha sido inferior al 20% pasadas las primeras dos semanas, por lo que su detección temprana y tratamiento vigoroso es de vital importancia, ya que la no respuesta inicial será un predictor de resistencia (92)

Existen diferentes definiciones, pero la más aceptada es la ausencia de respuesta satisfactoria tras recibir dos antidepresivos con mecanismo de acción diferente a dosis adecuada por un tiempo suficiente (77,92). La definición operativa ofrecida por el Consenso de Expertos Canadiense en 2020 habla de permanencia de por lo menos el 50% de los síntomas y define como tiempo mínimo de uso del antidepresivo 4 – 6 semanas desde que se alcanzan las dosis adecuadas (11).

La respuesta al tratamiento farmacológico inicial fluctúa entre un 20 – 40%; con las nuevas generaciones de antidepresivos este porcentaje puede aumentar a un 70%, pero sólo 50% de los pacientes restantes mejora al adicionar un segundo antidepresivo que debe ser de otra clase (92). Estrategias de potenciación en las personas con depresión resistente incluyen adición de antipsicóticos de segunda generación como aripiprazol, quetiapina o risperidona, estabilizadores como litio, psicoestimulantes, anticonvulsivantes como la lamotrigina, hormonas como la tiroxina (90,92) . En estudio se encuentran opciones hormonales que se han planteado en mujeres perimenopáusicas con depresión resistente, o con respuesta incompleta, como los contraceptivos orales, derivados de la progesterona en la depresión postparto, y dihidroepiandrosterona (93). Hasta el momento, se ha descartado la efectividad de la terapia lumínica en depresión no estacional (94).

Recordando la etiología multifactorial, estas estrategias obligatoriamente deben estar reforzadas por métodos no farmacológicos desde el diagnóstico del episodio depresivo: actividad física, terapia cognitivo-conductual, psicoterapia interpersonal, terapia de familia y modulación de factores psicosociales y médicos no psiquiátricos implicados en la enfermedad (42,92).

Terapia electroconvulsiva bajo anestesia y relajación muscular (TECAR):

Indicada para disminuir la cronicidad y recurrencia en pacientes que no logran la remisión, logrando una remisión rápida, cercana al 77% para los episodios depresivos unipolares (95). Por supuesto requiere autorización por parte del paciente para su realización (92).

Estimulación magnética transcraneal (EMT):

Su evidencia a favor es inferior a la existente para la TECAR; el fallo de la TECAR predice baja respuesta a la EMT (95). Consiste en la estimulación neuronal a través de un campo

magnético pulsado, de forma que modifica la actividad de áreas específicas cerebrales (92).

Estimulación del nervio vago:

No es un manejo de la fase aguda de la depresión. Producto del hallazgo fortuito de la mejoría de la depresión en pacientes con epilepsia refractaria que se sometían al procedimiento. Bajo la hipótesis de que su estimulación generaría cambios en las concentraciones de monoaminas, ácido gabaaminobutírico y normalización de la corticotropina (92,96). Con remisión completa en 38.9% de los participantes en una cohorte europea de 74 pacientes después de dos años, y reducción del 50% en la escala de depresión de Hamilton en 53.1% de los casos (96). Se considera un tratamiento de tercera línea (95).

Ketamina / esketamina:

La ketamina y su forma racémica, la esketamina, son antagonistas del receptor glutamatérgico NMDA, que al unirse estimula la liberación presináptica de glutamato, y con la consecuente desinhibición de estas neuronas se activan también los receptores AMPA de glutamato. Esta activación de los receptores AMPA de glutamato es más duradera y produce activación de las neuronas gabaérgicas de la corteza frontal, que se encuentran inhibidas en la depresión; con ello se activa el receptor de factor neurotrófico derivado del cerebro. Se plantea otro mecanismo de acción a través del sistema opioide, mediante el cual se pone también en marcha la cascada glutamatérgica; la ruta de activación del sistema opioide en ratones se ha descrito como necesaria para lograr el efecto antidepressivo de la ketamina, que además tiene propiedades como inhibidor débil de la recaptura de monoaminas e inhibidor de la colinesterasa (97).

La esketamina, disponible para uso intranasal, se trata de un antidepressivo de corta acción. En 2020 se realizó un metaanálisis con 774 casos que ofrece datos promisorios en cuanto a la probabilidad de remisión para el día 28 de seguimiento, en combinación con un antidepressivo convencional (RR 1.45, 95 % CI= 1.2- 1.75) (97), y con evidencia más reciente a favor (98). Aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency en 2019 para el tratamiento de la depresión resistente, genera preocupación y se requiere mayor evidencia respecto a su eficacia a largo plazo, riesgo de abuso y adicción, tolerabilidad y seguridad (97), frente a lo que se requiere esperar los resultados del estudio SUSTAIN III que pretende analizar estos aspectos y su eficacia a 5 años (98).

Pronóstico

La depresión puede cronificarse repercutiendo de forma muy negativa en la calidad de vida de los pacientes y de su entorno familiar y social. Se estima que si ha habido algún tipo de respuesta al tratamiento, pero al cabo de dos meses continúa habiendo síntomas residuales, existen bastantes posibilidades de padecer una recaída de la enfermedad y cronificación (99).

El episodio depresivo que no recibe tratamiento tiene una duración aproximadamente de 6 a 13 meses, y a medida que evoluciona esta patología los episodios serán más frecuentes y de mayor duración (100). Los indicadores de buen pronóstico son: presentar episodios leves, no presentar síntomas psicóticos ni hospitalizaciones con alta duración, encontramos también los antecedentes de amistades sólidas durante la adolescencia, funcionamiento familiar estable y un adecuado desempeño social 5 años previos al desarrollo de la enfermedad. Predice una evolución negativa la coexistencia de trastorno distímico, abuso de alcohol u otras sustancias, síntomas de trastornos de ansiedad y antecedentes de más de un episodio depresivo mayor, intentos de suicidio previo, historia familiar de enfermedad mental, trastornos de la personalidad y adversidad psicosocial actual o pasada (100).

Fuerza muscular:

Es un reflejo de la masa muscular, y se define como la capacidad para vencer una resistencia determinada de forma que la musculatura del individuo pueda producir el movimiento de un cuerpo, mantenerlo en quietud, deformarlo o frenar su desplazamiento (101). Protagonista en la evaluación del rendimiento físico y fundamental para las actividades de la vida diaria, su descenso es un indicador de sarcopenia, que es la pérdida gradual y generalizada de masa muscular esquelética (102); una baja fuerza muscular es un predictor independiente de discapacidad y mortalidad por cualquier causa (103).

La masa muscular está regulada por el equilibrio entre la producción y la descomposición de las proteínas musculares tras repetidos ciclos de ruptura y necrosis muscular con posterior regeneración del músculo a partir de células satélites pluripotenciales que, en respuesta a ciertos estímulos, se diferenciarán a mioblastos, los cuales se van fusionando para conformar la masa muscular. El trauma inducido por el ejercicio lleva a un proceso inflamatorio con elevación de IL-4, factor transformador del crecimiento Beta (TFG- B), que es específico del tejido muscular, IL-6 y TNF-alfa. Esta quimiotaxis atrae macrófagos y monocitos que liberan factores de crecimiento, con un posterior bloqueo de la inflamación, para que proliferen los mioblastos. En este proceso también intervienen metaloproteinasas (104). La inflamación es una respuesta adaptativa inicial pero, cronificada, lleva a la disfunción de los tejidos (104). La inflamación conduce a sarcopenia a través del secuestro de linfocitos B, los cuales perpetúan la quimiotaxis, con menor concentración de linfocitos T, los cuales, en este tejido, promueven la

liberación de factores de crecimiento. Por lo tanto, la producción de proteínas y músculo depende de un delicado balance entre citoquinas inflamatorias iniciales y antiinflamatorias como IL-15, IL -10 e IL -4 (105).

En las células satélites la acumulación de mutaciones en el ADN puede ser inducida por el estrés crónico, la oxidación, la disfunción mitocondrial, la inflamación o el envejecimiento, conduciendo al fallo en la regeneración muscular (104). La inflamación crónica de bajo grado es causa crucial de diversas enfermedades relacionadas con la edad, como las enfermedades ateroscleróticas, diabetes mellitus tipo 2 y sarcopenia; en concordancia con ello, se han encontrado como marcadores de sarcopenia los altos niveles de homocisteína y PCR (105).

El aporte nutricional insuficiente conduce al catabolismo muscular; el consumo de una dieta alta en proteínas y antioxidantes exógenos es un estímulo anabólico vital para el balance nitrogenado y la síntesis de proteínas. La observación de grupos extensos de personas de ambos sexos, entre los 40 y los 69 años, registró un incremento en la fuerza muscular en quienes recibieron dietas altas en proteínas (37,106,107); por otro lado, la llamada dieta antiinflamatoria, alta en carotenos, vitamina E y zinc, condujo a incremento de la fuerza muscular de 1098 adultos en Tasmania (107,108).

El ejercicio físico regular, incluso simplemente caminar, ayuda a mantener la fuerza muscular y retrasa la pérdida de fibras musculares; por el contrario, la propia disfunción del tejido del músculo esquelético puede inducir la aparición de una respuesta inflamatoria crónica, e iniciar un círculo vicioso de degradación muscular e inflamación (109).

La fuerza muscular se asocia con la actividad física y los hábitos de ejercicio, negativamente relacionados con la depresión. En esta línea, los posibles efectos de la fuerza muscular sobre la depresión pueden estar mediados por la actividad física (103). El sistema nervioso está involucrado en el desarrollo, crecimiento, envejecimiento y muerte del músculo. Contribuye a mantener la función e integridad muscular y, en combinación con las células satélite, ayuda a garantizar la regeneración muscular (110).

Métodos de medición de la fuerza muscular:

Puede parecer que sea más relevante para el desempeño diario e independiente la fuerza en los miembros inferiores y tronco, y puede pensarse que la fuerza de los miembros superiores no sería un indicativo de la capacidad muscular de los inferiores (102). Dentro de las metodologías para la determinación de la fuerza muscular se ha utilizado como parámetro de oro la dinamometría isoquinética (111,112), la cual es costosa y difícil de realizar al requerir equipo computarizado y no portátil (111). Se ha comparado en adultos mayores saludables la contracción isométrica de diez grupos musculares: cadera, piernas, tronco y codos, encontrando congruencia entre la fuerza de prensión manual y las demás mediciones, de forma que la fuerza de prensión manual por dinamometría se asume como una medida representativa de la fuerza muscular

global, en especial en personas mayores, y se utiliza como tal en estudios epidemiológicos; la unidad en que es representada es Kilogramos/fuerza (Kg/Fza). (102,113). La determinación de la fuerza de prensión manual se asume también en adultos jóvenes como un indicador del desempeño físico, fuerza muscular global, no solo del miembro superior, es un indicador nutricional y de bienestar que ha sido utilizado en varios estudios de carácter socioeconómico (114,115). En función de lo anterior, la fuerza de prensión manual ha sido una medida costo efectiva y estrechamente relacionada con las medidas antropométricas en miembros inferiores, y más adaptada para el uso clínico y la investigación (102).

Factores no relacionados con el músculo, como la motivación y cognición pueden dificultar la realización de las pruebas de fuerza muscular, es por ello que la fuerza de prensión manual se considera una técnica más confiable, al ser un procedimiento más fácil de realizar (102). Sin embargo, otros factores que comprometen los resultados de esta prueba son la edad, hora del día en que se mide, actividad realizada durante el día, género, historia de actividad física, tamaño de la persona y ocupación en trabajo manual, de forma que esta variable tiende a tener una distribución heterogénea, en especial entre las mujeres. Los valores ascienden en la medida en que se avanza en edad, con un pico entre la tercera y cuarta década de la vida y un descenso que inicia después de los 50 años.

En 1985 se analizó la fuerza de agarre 638 voluntarios americanos entre 20 y 70 años, con una distribución similar por género, encontrando un promedio de fuerza de agarre de 20 Kg/fza para las personas entre la tercera y cuarta década de la vida (116).

En Manizales el promedio de fuerza de agarre para la mano izquierda en varones encontrado por P. Ramirez y colaboradores, en 2009, fue de 35.98 +/- 9.4 Kg/Fza, y de 29.15 +/- 9.4 Kg/Fza en mujeres en edad productiva (117); sin embargo, esta comparación difiere frente a lo encontrado en estudios realizados en Estados Unidos y Brasil, con promedios mayores (116).

En Colombia, dentro del análisis del paciente mayor de 60 años, se define como indicador de sarcopenia una fuerza de agarre inferior a 15.25 Kg/fuerza (118); a pesar de esto, en 2003, Giraldo y colaboradores encontraron en ancianos de Manizales, con una edad media de 70 años, un amplio rango de resultados desde los 15 hasta los 48 Kg/fza (116).

El zinc (Zn):

El zinc es un catión divalente que posee diversas funciones en el cuerpo humano (119). Está incluido dentro del grupo de los oligoelementos, o elementos traza, al que pertenecen aquellos con concentraciones hasta el 0.001% del peso corporal y tienen funciones biológicas determinadas con síntomas específicos cuando hay deficiencia (120).

Es representado por el símbolo Zn^{2+} y posee como número atómico 30 (121), estado de oxidación +2, valencia de 2, electronegatividad de 1.6, radio covalente de 1.3, radio iónico 0.74, radio atómico de 1.38, densidad 7.14 g/ml, punto de ebullición 906 °C, punto de fusión 419.5 °C, masa atómica de 65.39 g/mol y tiene por descubridor a Andreas Marggraf en el año de 1.746 (122), (123) (124). Es un elemento poco común, forma parte de la corteza terrestre en un 0.0005-0.02% y ocupa el puesto número 25 en orden de abundancia entre los elementos (122) (123), (124). Se trata de un metal maleable, de color gris, se le conocen quince isótopos y aproximadamente la mitad del zinc común se encuentra en forma del isótopo con masa atómica de 64 (122)(123)(124).

Los minerales son elementos químicos necesarios para la actividad celular, el control metabólico, la homeostasis de la función hormonal y el transporte a través de las membranas; debido a lo anterior el déficit de minerales está asociado al desarrollo de diversas patologías (125). El zinc es esencial para prácticamente todas las funciones celulares, presente en un estimado de 3207 proteínas humanas (126). En los organismos vivos, el zinc es redox-inerte y tiene solo un estado de valencia: Zn (II)” (127).

Fue reconocido como esencial para un sistema biológico en 1869 en estudios realizados en un hongo común, el *Aspergillus Níger*, posteriormente en 1926 se demostró su función imprescindible en plantas superiores, y en 1934 se evidenció que era necesario en el crecimiento de ratas (119). En 1869 se habló por primera vez del zinc como micronutriente esencial en humanos; en 1961, Pasad y colaboradores describieron los primeros casos de deficiencia de zinc en una población de adolescentes del Medio Oriente con enanismo nutritivo, hipogonadismo, dermatitis atrófica, alopecia, infecciones recurrentes, diarrea intermitente; en 1974 la Junta de Alimentos y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias estadounidense lo declaró formalmente como un nutriente esencial y se establecieron las recomendaciones dietéticas, se hizo obligatorio incluir el zinc en los fluidos de nutrición parenteral total (128).

Es uno de los microelementos más abundantes en el cuerpo humano, estando presente en todos los tejidos y secreciones del cuerpo (129). Es un ion intracelular se encuentra mayormente en el citosol y ligado a proteínas (128). Entre 2 – 3 g es la cantidad total en el cuerpo humano, es el segundo oligoelemento en relación a la cantidad total en el organismo después del hierro (130). El músculo y hueso aloja el 83% del zinc, no se almacena en ningún sitio del cuerpo, ni existe una proteína que haga esta función como lo hace la ferritina con el hierro, está en constante recambio y su equilibrio depende de su ingesta y eliminación (128,129). Se describió por primera vez su presencia en una enzima en 1948, cuando se encontró en la anhidrasa carbónica (128).

En las proteínas cumple funciones estructurales, reguladoras, de señalización y catalíticas; es un cofactor presente en todas las clases de enzimas (131). Da estabilidad a la estructura tridimensional de factores de transcripción, en lo que se denomina “dedos de zinc” por su forma; a través de estos, la enzima se une al ADN para iniciar la transcripción y transducción de importante cantidad de proteínas (128,129,132); se han descrito 6 familias de este tipo de proteínas, lo que hace del Zn un elemento vital en el metabolismo, división celular, síntesis de ADN, transcripción de ARN, señalización y

participa en el mantenimiento de la estabilidad estructural de la cromatina y membranas celulares (132).

Involucrado en diferentes procesos como la producción de prostaglandinas, crecimiento fetal, función inmunológica, mineralización ósea, coagulación, funcionamiento tiroideo, formación de colágeno y secreciones relacionadas con la piel, secreción de testosterona y funcionamiento prostático, es protagonista en el funcionamiento cognitivo y crecimiento cerebral.

Absorción:

Se absorbe en duodeno y yeyuno mediante la proteína Zip 4; el Zn es llevado por la circulación portal hasta el hígado e inmediatamente se incorpora a la circulación sistémica, en un 70% unido a la albúmina (129,131). El transporte hacia y desde el citosol se realiza por dos clases de proteínas transportadoras: las ZIPs y las ZnTs, de las que se han descrito 24 con en el humano (131). El primer factor regulador de las concentraciones de zinc es el incremento de su absorción intestinal mediante la proteína Zip 4 en respuesta a una dieta baja en Zn y la disminución de la Zip 5, con lo que ingresa también Zn desde el plasma al enterocito. En el páncreas también participa en esta regulación (131).

Funciones y equilibrio:

La homeóstasis del Zn intracelular se realiza por parte de las metalotioneinas (MT), unas proteínas citosólicas; cada una se puede ligar a siete iones de zinc (II) mediante sitios de unión que tienen diferentes grados de afinidad por el Zn. De acuerdo a sus concentraciones citosólicas, el Zn se une a sitios de mayor o menor afinidad de forma que pueda ser liberado más fácil en condiciones de bajo zinc y estrés celular; es lo más cercano a un depósito de Zn que existe en la fisiología humana, gracias al cual que se protege a la célula de la apoptosis, ya que el descenso del Zn intracelular es una señal para la muerte celular (128,129,131).

Las MT1 y MT2 son sensibles a estímulos como el estrés oxidativo, corticoides y citoquinas. De manera exclusiva en el sistema nervioso central se encuentra la MT3, y la MT4 en piel (131). Estas MTs son más afines por el Zn, pero también por metales como el cadmio, el cobre y otros metales pesados, además pueden capturar radicales hidroxilo con más efectividad que el glutatión, al igual que especies reactivas del oxígeno (132). Un mecanismo más mediante el cual el Zn previene la apoptosis, involucra su deficiencia en la patogenia de enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo: el Zn proporciona estabilidad a la proteína p 53, disminuyendo su unión al ADN, con lo que no se inicia el suicidio celular, también inhibe la degradación de la membrana celular (128,132). Estabilizar factores de crecimiento celular, y ser componente conformacional de la superóxido dismutasa, que se liga a radicales libres, son vías adicionales mediante la que la deficiencia de Zn intracelular conduce a la muerte celular (128,132).

Excreción de zinc

Uno de sus estímulos es la ingesta de Zn. La mayor proporción de Zn eliminado se da a través de la bilis y las secreciones del páncreas e intestino, una vez en el intestino puede reabsorberse según la necesidad. Las secreciones como cabello, semen, orina y sudor constituyen otra forma de eliminar el Zn (129).

El zinc y el músculo :

El músculo contiene entre el 50 – 60 % del Zn corporal (120); con algún grado de intervención en casi cada reacción del metabolismo humano, en el tejido conectivo: la síntesis protéica y de colágeno es regulada por el Zn, de esta forma es un cofactor en la síntesis de nuevo músculo posterior a la ruptura de las fibras musculares durante la actividad física (120) . En la deficiencia de zinc inicialmente el músculo esquelético no experimenta disminución de su concentración intracelular, debido a un desplazamiento del Zn desde tejidos con menos demanda metabólica como el hueso lo que mantiene normal la concentración de Zn en el músculo (131); sin embargo, músculos con más demanda como el sóleo son más frágiles ante las demandas de zinc. Lo anterior se explica a partir de información obtenida de estudios en ratas, donde se ha evidenciado que la privación crónica de Zn, entorpece el desempeño de las metaloenzimas y disminuyen su expresión génica en distintos grados según el órgano de localización; así los más afectados son el sóleo, corazón y riñón (131).

Durante la contracción muscular el Zn regula los canales de potasio y la señalización por acetilcolina. El zinc es necesario para la diferenciación de los mioblastos musculares hacia fibras tipo II durante la ruptura por ejercicio; se plantea que el Zn es liberado desde el músculo que se rompe, ingresa a los mioblastos y activa una cascada enzimática que lleva a la diferenciación muscular (131).

Por otro lado, el Zn actúa de manera similar a la insulina en el músculo esquelético, de hecho, se ha evidenciado que la ausencia del transportador de Zn Zip7, produce insulinoresistencia, por tanto interviene en la función de la insulina y metabolismo de la glucosa en el miocito. Durante el ejercicio el Zn incrementa la traducción de genes de la superóxido dismutasa, protegiendo al músculo de los radicales libres de oxígeno y disminuyendo el agotamiento muscular; ya que en la deficiencia de Zn existe menor actividad de la anhidrasa carbónica eritrocitaria (131,132).

El zinc y el cerebro:

La alteración de la homeóstasis cerebral impacta el afecto, el aprendizaje y conducta a lo largo de la vida mediante diferentes mecanismos, algunos ya expuestos. El Zn es determinante de la división y crecimiento neuronal en el feto, periodo crítico para el

neurodesarrollo, y uno de los principales determinantes de la capacidad cognitiva y resiliencia cerebral del adulto (128,131). El envejecimiento y la depresión son estados de estrés, con lo que la disminución del Zn disponible se acompaña de una menor habilidad de las MT para liberarlo, siendo una de las vías para entender enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento. La deficiencia de Zn afecta los receptores de hormonas tiroideas, esta disfunción contribuye al declive de las funciones cognitivas en el anciano (131).

El sistema nervioso central adulto concentra aproximadamente 10 mg de Zn por cada gramo de tejido: 80% unido a proteínas para transporte y 20% quelable, es decir libre; de esta fracción, un 50% está dentro del espacio interneuronal y el la mitad restante en vesículas sinápticas glutamatérgicas, a las que ingresa mediante el transportador ZnT3 (133). El Zn libre se encuentra predominantemente en las neuronas glutamatérgicas del hipocampo y amígdala y en menor concentración en la corteza cerebral y bulbo olfatorio (133). En ratones, a través de éstas neuronas glutamatérgicas hipocámpicas y corticales, el Zn participa en procesos cognitivos y de memoria, ya que su liberación en la sinapsis junto al glutamato incrementa la prolongación del estímulo sobre el receptor NMDA, que es el más abundante en sitios de unión para el Zn, en lo que se llama la “sinapsis gluzinérgica”, la cual está involucrada en la plasticidad sináptica. También se plantea que de esta manera, indirectamente, modula la liberación del GABA como antagonista o neurotransmisor inhibitor (133–135); sin embargo, el exceso de Zn se ha involucrado en la epilepsia por mecanismos relacionados con el receptor NMDA y la hipoactivación gabaérgica, de forma que tendría un efecto bimodal (128). En la muerte celular por isquemia, acidosis o lesiones mecánicas la liberación aguda disregulada de Zn activa canales de calcio iniciando el proceso apoptótico (136).

A través de la inflamación puede explicar uno de los mecanismos moleculares de la muerte neuronal; se ha demostrado cómo en ratas, que días después serán sometidas a isquemia cerebral, su administración de forma profiláctica condujo a la disminución de la expresión de quimiocinas inflamatorias, con una menor apoptosis neuronal y se relacionó con mayor expresión de quimiocinas involucradas en la resiliencia neuronal (137).

Llama la atención el hecho de que en ratas se encontró que la deficiencia de Zn llevó a la reducción de la expresión del factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) en el hipocampo. El TGF- β es indispensable para la progresión del ciclo celular de los precursores neuronales; entonces, una deficiencia de Zn importante disminuye la neurogénesis en el hipocampo; también se ha demostrado como aumenta la apoptosis cerebral mediante procesos relacionados con la metilación del ADN (133). El Zn participa en la transcripción de secuencias relacionadas con el glutatión, el principal antioxidante cerebral; se ha demostrado cómo los niveles bajos de este oligoelemento aumenta la sensibilidad al estrés oxidativo a través de la reducción del glutatión y la activación de la apoptosis vía caspasas (133,138). A su vez, la deficiencia de glutatión incrementa la sensibilidad de la dopamina a la oxidación y unión de grupos sulfhidrilo; este proceso in

vitro es interrumpido por compuestos como el glutatión, la cisteína y N-acetilcisteína. Por otro lado, en situaciones deficitarias de Zn, las MT pierden su habilidad para entregar el Zn e interrumpir la oxidación de la dopamina.

En este segmento se exponen, entonces, dos vías mediante las cuales la no disponibilidad de Zn lleva a pérdida de las neuronas dopaminérgicas (138).

En cuanto a la actividad biológica antidepresiva del Zn en el cerebro se postulan diferentes vías, algunas de ellas son:

- Modulando la actividad de los receptores AMPA de glutamato, los cuales son encargados de una actividad glutamatérgica disregulada a la alta en el largo plazo (128). En el Zn se han encontrado propiedades antagonistas del receptor NMDA, el mismo mecanismo de acción de la ketamina, lo que explica que haya mostrado propiedades antidepresivas en animales y humanos; en la misma dirección, su deficiencia causa comportamiento similar a la depresión en animales (139).
- Existe un receptor con el cual el Zn tiene una interacción similar a la de un neurotransmisor, es el receptor GPR39, que está acoplado a proteína G. Expresado principalmente en neuronas del hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral, el gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 2 en humanos (139,140).
- El Zn facilita la transcripción del BDNF, y en animales, su deficiencia disminuye su expresión. Por medio del receptor GPR39, el Zn ejerce una acción neurotransmisora; este receptor se ubica en las neuronas del hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral; se ha encontrado reducción de las concentraciones de éste en personas que se suicidan, y en ratones con supresión del mismo se evidencia resistencia al tratamiento antidepresivo, y de manera recíproca, el bloqueo de las vías monoaminérgicas suprime la expresión del receptor GPR 39 (139,140). Algunos investigadores en el campo del suicidio han encontrado unas bajas concentraciones de Zn y Mg en el hipocampo con una dificultad por parte de estos iones para unirse al receptor glutamatérgico e inhibirlo (141)
- En modelos animales se ha observado una disfunción de la acción del neuropéptido Y (NPY) tras ser sometidos a privación de Zn en la dieta y desarrollar comportamiento depresivo. El NPY se produce en el hipotálamo y se asocia con la búsqueda de alimento y modulación de los ciclos circadianos (139,142); está involucrado en la fisiopatología de la anorexia nerviosa (142). Por otro lado, en pacientes con trastorno bipolar su deficiencia en líquido cefalorraquídeo se ha relacionado con intento de suicidio previo o futuro (143).
- También se ha encontrado que en el hipocampo y región cortical frontal de ratas aumenta la cantidad de receptores serotoninérgicos 5HT1-A y 5HT2-A, al igual que las concentraciones de BDNF (128); en animales además potencia la unión de las

moléculas antidepresivas a los receptores 5HT1-A y 5HT7, al parecer por modulación alostérica del receptor (140).

Fuentes nutricionales del zinc:

Las principales fuentes son productos de origen animal como la carne roja, también el pollo, pescado, mariscos y frutos secos; con un contenido entre 1.8 – 4.7 mg por cada 100 gr de carne y de 2.9 – 7.8 mg por cada 100 gr para los frutos secos. En menor cantidad, pero aún significativa, lo contienen los lácteos y cereales integrales. Para su absorción, el Zn debe ir acompañado de lisina, contenida en las carnes y lácteos. Por el contrario, las legumbres y cereales disminuyen su absorción, con lo que se elimina por heces; esto explica los bajos niveles de Zn en los países de Latinoamérica (8,133).

El International Zinc Nutrition Consultative Group recomienda que mujeres adultas consuman entre 8 – 9 mg de Zn diarios, y hombres 13 – 29 mg por día (133).

La toxicidad se encuentra en consumos diarios por encima de 100 mg día, con síntomas como náuseas, diarrea, vómito, dolor muscular y fatiga en la intoxicación aguda, la cual generalmente es autolimitada (128,133). La ingesta crónica superior a 50 – 100 mg/día conduce a anemia hipocrómica, microcítica por deficiencia de cromo y precipitación de hierro en los precursores eritrocíticos (128).

Deficiencia de zinc

La dieta es el principal factor determinante de la deficiencia de Zn, en especial en etapas en las que el incremento de las demandas energéticas y metabólicas es la norma, como el período de crecimiento, embarazo y lactancia. También puede haber deficiencia de Zn en estados de malabsorción como diarrea crónica, enfermedad celíaca, alcoholismo, nutrición parenteral total y enfermedades pancreáticas. Adicionalmente, circunstancias que incrementan la demanda como la actividad física vigorosa, enfermedades infecciosas o inflamatorias, estados catabólicos, neoplasias y síndromes metabólicos como la mutación del transportador Zip 4, también pueden conducir a una deficiencia de este nutriente (129,132).

Su deficiencia es evidente clínicamente como síndrome en pocos casos, sin embargo sus niveles bajos generan síntomas como infecciones respiratorias y digestivas a repetición, atrofia de las vellosidades intestinales, diarrea crónica, atrofia de las papilas gustativas, alopecia, dermatitis, pérdida del cabello, retinopatía, defectos en la cicatrización de heridas, retraso pondoestatural, retraso en el neurodesarrollo; se ha involucrado en enfermedades metabólicas de riesgo cardiovascular, tumores, deterioro de la inmunidad, síntomas cognitivos como enlentecimiento psicomotor y síntomas afectivos (129,132).

La determinación de los niveles plasmáticos es una técnica aceptada, reproducible y confiable (129).

3. Objetivo general

Determinar la asociación entre los niveles de zinc sérico y el trastorno depresivo mayor en adultos hospitalizados en la clínica psiquiátrica San Juan de Dios en la ciudad de Manizales -Caldas.

4. Objetivos específicos

1. Describir las variables sociodemográficas de la población analizada.
2. Caracterizar el perfil clínico y psiquiátrico de la población analizada.
3. Cuantificar los niveles nutricionales de Zinc en la población analizada.
4. Describir la asociación entre la fuerza muscular medida por la fuerza de prensión manual y la depresión.

5. Estrategia metodológica

Se trató de un estudio observacional, analítico, descriptivo, de casos y controles, de corte transversal.

Se evaluaron dos grupos: el grupo de los casos, integrado por pacientes hospitalizados en la Clínica Psiquiátrica San Juan de Dios, en Manizales – Caldas, entre octubre de 2019 y septiembre de 2020; y el grupo control, conformado por voluntarios sin historia de enfermedad mental y cumplidores de los criterios de inclusión.

El investigador no realizó intervenciones en los pacientes asignados al grupo de los casos (con trastorno depresivo mayor = TDM), ni en los controles sanos; lo que lo hace observacional.

Se compararon las variables investigadas en ambos grupos, por ello es analítico.

Se comparó la presencia de niveles inferiores de Zn en el grupo de pacientes deprimidos (casos) respecto al grupo de voluntarios sanos (controles).

El diseño metodológico se realizó de acuerdo a los lineamientos propuestos por la Universidad de Caldas.

Hipótesis del investigador

Existe una disminución en los niveles de zinc y en la fuerza de prensión manual asociada a la depresión mayor, en los pacientes hospitalizados por este diagnóstico en la Clínica Psiquiátrica San Juan de Dios de Manizales, entre el año 2019 y 2020.

Población y muestra

Universo muestral:

Pacientes de la ciudad de Manizales con trastorno depresivo Mayor.

Población

Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en los servicios de “Piso Hombres” y “Piso Mujeres” de la Clínica San Juan de Dios de Manizales, por episodio de depresión mayor, sin historia de bipolaridad, entre 2019 y 2020, que reunieron los criterios diagnósticos del DSM-5 para un episodio depresivo actual, cumplidores de los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio.

El grupo control se conformó por voluntarios sanos sin historia de enfermedad mental en primer grado de consanguinidad, que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar voluntariamente en el estudio.

Cálculo de la muestra

El cálculo de la muestra para la presente investigación fue de tipo censal, se incluyeron los pacientes que ingresaron al servicio de hospitalización entre octubre de 2019 y septiembre de 2020; con un total de 102 casos (n= 102).

Para invitar a los pacientes pertenecientes al grupo “casos” se revisó la historia clínica y se realizó la entrevista semiestructurada MINI (144) por parte de un psiquiatra y una residente de psiquiatría, con el fin de corroborar el diagnóstico de depresión mayor, la ausencia otros trastornos del afecto, y ausencia de criterios de exclusión.

El grupo “control” fue pareado por edad, sexo nivel de escolaridad y estrato socioeconómico con el fin de no generar sesgo en relación a la probabilidad de una ingesta más alta de zinc o una mayor fuerza de prensión manual en función de éstos aspectos. Se incluyeron personas sin antecedentes de enfermedad mental y que no tuvieran antecedente familiar de enfermedad mental en primer grado de consanguinidad, con iguales criterios de exclusión que en el grupo de pacientes TDM.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Mujeres mayores de 18 años que no se encuentren en gestación, ni en puerperio, ni en lactancia.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de trastorno depresivo Mayor.
- Pacientes que decidan aceptar participar en el estudio.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Mujeres mayores de 18 años gestantes o en puerperio.
- Mujeres mayores de 18 años en lactancia.
- Paciente que actualmente reciba suplementación con Zinc.
- Pacientes con enfermedad neurológica grave que conlleve a postración o enfermedad cerebrovascular activa o con secuelas neurológicas, deterioro cognitivo o demencia
- Pacientes con historia de discapacidad intelectual.
- Pacientes quienes presenten las siguientes comorbilidades psiquiátricas:
 - Trastorno afectivo bipolar.
 - Esquizofrenia.
 - Patología Dual instaurada, o consumo de sustancias psicoactivas de forma activa, o antecedente reciente (menor a 3 meses) de consumo de sustancias psicoactivas.
- Pacientes quienes presenten las siguientes comorbilidades no psiquiátricas:
 - Gastroenterológicas:
 - Síndrome de enfermedad inflamatoria intestinal.
 - Síndromes de malabsorción.
 - Hepatopatías crónicas salvo hígado graso.
 - Cirugía gástrica o cirugía bariátrica .
 - Pancreatitis crónica.
 - Misceláneas:
 - Enfermedad renal crónica.
 - Pacientes con errores congénitos del metabolismo.
 - Pacientes con patología del tejido conectivo.
 - Pacientes con diagnóstico de neoplasia en fase activa o estadio terminal.
 - Pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA.
 - Pacientes con antecedente de enfermedad diarreica aguda en los últimos 15 días.
 - Enfermedades infecciosas o que reciben actualmente tratamiento antibiótico o antiinflamatorio.

Procedimiento:

Después de revisar el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión todos los participantes recibieron información detallada sobre el origen del estudio, los procedimientos a realizar, los objetivos y posibles beneficios individuales, y generales; posteriormente firmaron el consentimiento informado.

Instrumentos aplicados.

Escala Montgomery - Asberg (MADS) utilizada para medir la severidad de los síntomas depresivos. Es una escala validada en la población colombiana (49,51).

Determinación de los niveles de zinc en suero

Recolección y procesamiento de las muestras de sangre: se obtuvieron de cada participante 10 ml de sangre, la muestra de sangre fue tomada entre las 7 y 9 am, y luego fue centrifugada 1800 g por 30 minutos. El suero obtenido se almacenó a -80 °C por un periodo máximo de un mes.

La medición del Zn se hizo por espectrofotometría de absorción atómica de llama en suero usando el pin AAcle 900F (Perkin Elmer Inc). Las muestras fueron preparadas como soluciones de agua. Los resultados de Zn fueron reportados en microgramos por decilitro ($\mu\text{g/dL}$) y la mínima concentración de Zn detectable fue 0.05 $\mu\text{g/dL}$. Los valores estipulados como normales mediante esta técnica de laboratorio son: 60 – 120 $\mu\text{g/dL}$ en adultos.

Determinación de la fuerza de prensión manual:

La evaluación de la fuerza de prensión manual se realizó con un dinamómetro hidráulico marca JAMAR en posición II. El siguiente procedimiento fue adoptado de acuerdo a los lineamientos de la American Society of Hand Therapists (ASHT):

El paciente sentado en una silla sin descansabrazos, con los pies totalmente apoyados en el suelo, las caderas y la espalda apoyadas en el respaldo de la silla tanto como fuese posible, las caderas y las rodillas formando un ángulo de 90°. La posición del brazo que realizaba la prueba debía ser la siguiente: el hombro en aducción a un lado del tórax con una flexión del codo de 90 grados, con el antebrazo y la muñeca en una posición neutra; o sea en una dorsiflexión entre 0° – 30°, con una desviación ulnar de 0° - 15°. Durante el examen no se le permitía al paciente apoyar el miembro superior evaluado sobre su cuerpo o alguna parte de la silla, y la posición se corrigió en caso de ser necesario.

El examinador explicó al participante la técnica para sostener y utilizar el dinamómetro; después de comprobar la comprensión total de las órdenes, y una vez se encontrase listo, se le solicitó realizar la máxima prensión durante 5 segundos, contabilizando con

cronómetro cada uno de tres intentos con la mano dominante. Entre las tomas se permitió un descanso de un minuto para evitar la fatiga. El dato tomado para la investigación fue el resultante del promedio de las tres medidas realizadas para cada participante y fue expresado en Kilogramos/fuerza (Kg/Fza) (145,146).

Se estipuló la fuerza de presión manual como una variable continua, ante la ausencia de tablas de referencia locales diferenciales por edad y peso.

Cuadro de operacionalización de variables

CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES			
NOMBRE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA	CODIFICACIÓN
<i>Variables sociodemográficas</i>			
Edad	Medida en años cumplidos	Cuantitativa discreta	En años.
Sexo	Género asignado al nacer	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino → 0 Masculino → 1
Procedencia	Lugar de residencia actual	Cualitativa nominal dicotómica	Rural → 0 Urbano → 1
Estado civil	Situación de convivencia o parentesco derivado de sus relaciones de familia procedentes del matrimonio o afines	Cualitativa nominal dicotómica	Unión libre → 0 Soltero/separado/viudo → 1
Estrato socioeconómico	Medido según procedencia, referenciado según lo indicado en los recibos de servicios públicos	Cualitativa ordinal	Estrato 0 → 0 Estrato 1 → 1 Estrato 2 → 2 Estrato 3 → 3 Estrato 4 → 4 Estrato 5 → 5 Estrato 6 → 6 Estrato desconocido → 99
Escolaridad	Nivel de formación académica que indica el paciente	Cualitativa ordinal.	Analfabeta → 0 Básica primaria → 1 Bachillerato → 2 Técnico → 3 Profesional → 4 Especialidad → 5 Maestría → 6 Doctorado → 7 No referenciado → 99

<i>Variables clínicas</i>			
Enfermedad cardiovascular	Considera el espectro de patologías coronarias, IAM, síndrome de falla cardíaca y valvulopatías	Cualitativa nominal dicotómica	Presente → 1 Ausente → 0
Hipertensión arterial	Pacientes con cifras tensionales elevadas con diagnóstico previo de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	Presente → 1 Ausente → 0
Dislipidemia	Pacientes con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia previamente diagnosticadas	Cualitativa nominal dicotómica	Presente → 1 Ausente → 0
Diabetes Mellitus tipo 2	Pacientes con alteración franca del metabolismo de los carbohidratos (HBA1C >7) o con diagnóstico previo de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	Presente → 1 Ausente → 0
Obesidad	Pacientes con IMC mayor a 30 o con diagnóstico previo.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente → 1 Ausente → 0
Hipotiroidismo	Pacientes con TSH mayor a 4 o con diagnóstico previo de la entidad	Cualitativa nominal dicotómica	Presente → 1 Ausente → 0
EPOC	Pacientes con diagnóstico espirométrico previo de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	Presente → 1 Ausente → 0
Migraña	Pacientes con historia de migraña diagnosticada por neurólogo clínico en tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Presente → 1 Ausente → 0
Dependencia de nicotina	Pacientes con historia de consumo de cigarrillo, intentos frustrados de abandono, problemas laborales, familiares o de salud secundarios al consumo	Cualitativa nominal dicotómica	Presente → 1 Ausente → 0
<i>Variables Independientes</i>			
Nivel de zinc en suero	Medición de zinc por laboratorio	Cuantitativa continua	Medición de zinc en microgramos/decilitro

Fuerza de prensión manual por dinamometría	Determinación en kilogramos de la fuerza de presión mediante dinamómetro hidráulico	Cuantitativa continua	Medición en Kg de la fuerza de presión indicada por el dinamómetro hidráulico
Variables dependientes			
Escala de Montgomery-Asberg de depresión	Puntuación al aplicar la escala de Montgomery-Asberg para evaluar la severidad de la depresión	Cuantitativa discreta	Puntaje de Hamilton numérico.
Grado de severidad de depresión según escala de Montgomery Asberg de depresión MADS	Nivel de gravedad del episodio depresivo de acuerdo a los puntajes obtenidos en la escala de Montgomery Aasberg de depresión	Cualitativa nominal	No deprimido: (MADS <6 puntos) → 0 Episodio depresivo leve: (MADS 7-19 puntos) → 1 Episodio depresivo moderado: (MADS 20-34 puntos) → 2 Episodio depresivo grave: (MADS 35-60 puntos) → 3
Edad del primer episodio de depresión	Edad en años en la que identificaron por primera vez síntomas que cumplieran criterios para un episodio depresivo y por el tiempo suficiente para diagnosticarse como tal	Cuantitativa discreta	Edad de presentación del primer episodio depresivo

Análisis estadístico

Se utilizaron elementos de la estadística descriptiva e inferencial.

Las variables sociodemográficas y clínicas fueron evaluadas usando frecuencias, porcentajes, medias y desviación estándar. La prueba Kolmogorov-Smirnov fue usada para evaluar la distribución normal de las variables cuantitativas. La edad, edad de inicio de la depresión, la escala MADS no mostraron distribuciones normales. Estas variables fueron transformadas usando el método de transformación de dos pasos (147). El análisis entre los dos grupos se realizó mediante la prueba t de Student para las variables cuantitativas, y la prueba X^2 para las variables cualitativas. La asociación entre fuerza muscular y niveles de Zn fue analizada usando modelos de regresión logística binaria por el método paso a paso, ajustando las variables de confusión y teniendo como variable respuesta la presencia de depresión. En el grupo de pacientes con depresión se hizo un análisis de regresión lineal teniendo como variable dependiente la escala MADS. La bondad de ajuste del modelo de regresión logístico se examinó con la prueba Hosmer-Lemeshow. Los análisis estadísticos fueron evaluados a 2 colas y un valor de $p < 0.05$ se

consideró de significancia estadística. el análisis se realizó utilizando el software estadístico SPSS versión 23 (148).

Cronograma

AÑO	ACTIVIDADES				
2019	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	DISEÑO Y REDACCIÓN	CONVOCA TORIA UNIVERSIDAD	SEGUNDA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	TRABAJO DE CAMPO
	Marzo - Mayo	Mayo - Junio	Junio	Julio - Octubre	Octubre - Diciembre
2020 - 2021	TRABAJO DE CAMPO	DIGITACIÓN Y SISTEMATIZACIÓN DE INFORMACION	ANÁLISIS DE DATOS	ELABORACIÓN DE ARTÍCULO	SOCIALIZACIÓN DE RESULTADOS
	Julio - Septiembre	Septiembre- Diciembre	Enero - Marzo 2021	Mayo - Octubre 2021	oct-21
2022	REMISIÓN DE ARTÍCULO PARA PUBLICACIÓN EN REVISTA INDEXADA				

Componente bioético

La presente investigación se considera con riesgo mínimo según el artículo 11 de la resolución N0 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (149). El proyecto se adhiere y rige por los principios fundamentales de: autonomía inviolable, igualdad de derechos y ejercicio del principio de beneficencia y no maleficencia (150). La propuesta de proyecto se presentó ante el Comité de bioética de la Universidad de Caldas, el Colectivo del Departamento Clínico de Salud Mental de la Facultad de Ciencias para la Salud, y las instituciones de salud involucradas.

Toda la información de tipo personal o confidencial de cada paciente fue omitida de los resultados; cualquier paciente que decidía declinar su intención de participar en la investigación podía hacerlo sin represalia alguna.

Para no utilizar datos como cédula de ciudadanía a cada paciente se le asignó un código único, basado en la fecha y hora exacta en que se iniciaba la toma de la muestra, dado que no hubo valoraciones de pacientes de manera simultáneas, esto garantiza la ausencia de confusión en la identificación de pacientes mediante éste método.

Compromiso social

El equipo investigador se ha comprometido a facilitar los resultados de la presente investigación para soportar nuevas investigaciones que apunten hacia mejoras concretas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo asociado a alteraciones en el metabolismo del zinc. Una vez finalizado el estudio se está en capacidad de facilitar la información a los semilleros de la Universidad de Caldas para la creación de nuevas líneas de investigación que complementen el tema.

Compromiso medioambiental

El equipo investigador se comprometió a realizar todas las transferencias de información en medio magnético para limitar los daños innecesarios al medio ambiente, se limitó el uso de papel y tinta al máximo en las entregas previas al original; los formatos de recolección de datos fueron impresos en papel reciclable.

Difusión de resultados

Los resultados fueron expuestos a la comunidad académica una vez finalizada la investigación en el Congreso Caldense de Salud Mental con sede en Manizales - Caldas, realizado en Octubre de 2021.

El artículo científico, producto de la investigación, fue remitido para publicación en la Revista Colombia Médica.

Una vez se obtuvieron los resultados de fuerza de prensión manual y el reporte de los niveles séricos de Zn, a aquellas personas con valores por debajo de lo esperado para su género, edad y rango de laboratorio se les notificó, y también se brindó educación en factores de riesgo, hábitos de vida y alimentación que conducen a mejorar estos parámetros y el impacto negativo sobre los diferentes aspectos de su salud. Se les remitió a la consulta de su Entidad Promotora de Salud para continuar con los estudios pertinentes.

6. Resultados:

De un total de 140 sujetos invitados a participar, aceptaron 103 casos y 36 controles (tasa de respuesta, 97.8%). El grupo depresión y el grupo de controles sanos fueron pareados por edad ($t= 1.32$, $p = 0.18$), sexo (chi cuadrado= 0.48, $p= 0.82$), escolaridad (chi cuadrado= 3.32, $p= 0.19$) y estrato socioeconómico (chi cuadrado= 2.25, $p= 0.32$). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a ocupación y estado civil (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas entre el grupo con depresión y el grupo de controles sanos

Variable	depresión (n= 102)	Control (n= 36)	Total (n= 138)	Chi cuadrado	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)		
Edad*	37.5 (15.2)	41.31 (13.8)	38.49 (14.9)	1,3	0.18
Sexo				0.48	0.83
Masculino	46 (45.1)	17 (47.2)	63		
Femenino	56 (54.9)	19 (52.8)	75		
Estrato socioeconómico				2.25	0.32
Alto	5 (4.9)	3 (8.3)	8		
Medio	51 (50)	13 (36.1)	64		
Bajo	46 (45.1)	20 (55.6)	66		
Escolaridad				3.32	0.19
Básica	14 (13.7)	9 (25.0)	23		
Superior	46 (45.1)	17 (47.2)	63		
Técnica/ universitaria	42 (41.2)	10 (27.8)	52		

Ocupación				5.56	0.13
Empleado	64 (62.7)	28 (77.8)	93		
Estudiante	16 (15.7)	1 (2.8)	17		
Pensionado	3 (2.9)	0 (0.0)	3		
Desempleado	19 (18.6)	7 (19.4)	26		
Estado civil				0.67	0.41
Casado/Unión libre	32 (31.4)	14 (38.9)	46		
Soltero/separado/viudo	70 (68.6)	22 (61.1)	92		
* Valores expresados en media y desviación estándar, prueba t de Student.					

La distribución de las medias de los valores de Zn, según las características sociodemográficas, no mostró influencia significativamente estadística de acuerdo a la ocupación de los participantes, debido al diseño del estudio, en el cual se pretendió que los aspectos sociodemográficos como edad, ocupación, estado civil y nivel socioeconómico no fueran un factor confusor en el momento de realizar la regresión logística (tablas 2, 3 y 4).

CASOS		N	X (\pm DE)	Valor de p
	Básica	14	78 (16)	0.159
	Superior	46	81.3 (14.19)	
	Técnica / Universitaria	42	81.24 (11.78)	

CONTROLES	Básica	9	99.2 (15.8)	0.885
	Superior	17	85.76 (14.79)	
	Técnica / Universitaria	10	91.7 (17.57)	

Tabla 3: Comparación de los niveles de Zn de acuerdo a la ocupación					
		N	X	± DE	Valor de p
CASOS	Empleado	64	82.31	13.940	0,093 (95% IC)
	Estudiante	16	77.44	11.015	
	Pensionado	3	76.67	18.583	
	Hogar	9	74.78	10.208	
	Desempleado	10	83.50	18.008	
	Total	102	80.83	13.817	
CONTROLES	Empleado	28	88.39	15.617	0,70 (95% IC)
	Estudiante	1	107.00	.	
	Hogar	7	100.00	17.416	
	Total	36	91.17	16.403	
*Test de equivalencia de varianzas de Levene					

Tabla 4: Media de valores de Zn de acuerdo a estado civil					
		N	X (± DE)	Valor de p	
CASOS	Unión estable	32	77 (15)	0,68	
	Sin unión estable	70	82,23 (12,85)		
	Total	102	80,8 (13,8)		
CONTROLES	Unión estable	14	97,93 (19,87)	0,096	
	Sin unión estable	22	86,86 (12,40)		
	Total	36	91,2 (16,4)		
*Test de equivalencia de varianzas de Levene					

La media de los niveles plasmáticos de Zn fue inferior en las mujeres, en especial en el grupo casos: Tabla 5

Tabla 5: Media de valores de Zn plasmáticos según género				
		N	X (± DE)	Valor de p

CASOS	Masculino	46	81.78 (13.5)	0.39
	Femenino	56	80.05 (14.14)	
CONTROLES	Masculino	17	93.7 (14.98)	0.57
	Femenino	19	88.4 (17.65)	
*Test de equivalencia de varianzas de Levene				

Características clínicas

El promedio de los valores plasmáticos de Zn fue inferior en las personas con enfermedad física relevante, sin embargo sin significancia estadística. Tabla 6

Tabla 6: Media de valores de Zn de acuerdo a la presencia de enfermedad física relevante					
ENFERMEDAD FÍSICA RELEVANTE			N	X (± DE)	Valor p
	CASOS	SI		29	
NO			73	80.44 (14.6)	
CONTROLES	SI		24	91.88 (16.8)	0.97
	NO		12	89.75 (15.98)	
*Test de equivalencia de varianzas de Levene					

La media de los valores plasmáticos de Zn fue inferior en las personas con enfermedad cardiovascular. Tabla 7

Tabla 7: Media de valores de Zn de acuerdo a la presencia de enfermedad cardiovascular					
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR			N	X (± DE)	Valor p
	CASO	SI		80	
NO			20	79.05 (16.2)	
CONTROL	SI		30	92.17 (17.1)	0.37
	NO		6	86.17 (12.3)	
*Test de equivalencia de varianzas de Levene					

La media de los valores plasmáticos de Zn fue inferior en las personas con enfermedad cardiovascular. Tabla 8

Tabla 8: Media de valores de Zn de acuerdo a la presencia de enfermedad metabólica (diabetes, enfermedad, dislipidemia)					
---	--	--	--	--	--

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	CASO	SI	N	X (± DE)	Valor p
		NO	76	81.14 (13)	
	CONTROL	SI	26	79.92 (16)	0.4539
		NO	33	90.67 (16.47)	
		3	96.67 (17.68)	0.91	

*Test de equivalencia de varianzas de Levene

En el grupo de pacientes con depresión se encontró que la edad media de presentación del primer episodio depresivo fue 26.46 ± 15.04 , presencia de síntomas psicóticos en el 32.4%, comorbilidad con otros trastornos de ansiedad en un 35.3%, antecedente de enfermedad mental en familiares en primer grado de consanguinidad en un 49%, y un puntaje en la escala MADS 34.27 ± 12.98 .

La comparación de las variables clínicas mostró diferencias significativas en la presencia de enfermedad metabólica (diabetes, dislipidemia, obesidad), los niveles de Zn y la fuerza muscular. La enfermedad metabólica se presentó con más frecuencia en los pacientes con depresión que en el grupo control. Los niveles de Zn y la fuerza muscular fueron más bajos en los pacientes con depresión (tabla 9).

	Casos N=102	Controles N=36		
Comorbilidades	n (%)	n (%)	chi cuadrado	p valor
Enfermedad cardiovascular	20 (19.6)	6 (17.6)	0.15	0.69
Enfermedad metabólica (diabetes, dislipidemia, obesidad)	26 (25.5)	3 (8.3)	4.71	0,03
Hipotiroidismo	14 (13.7)	2 (5.6)	1.73	0.19
Migraña	25 (24.5)	1 (2.8)	8.2	< 0.01

Dependencia de nicotina	23 (22.5)	4 (11.1)	2.2	0.14
Variables Clínicas	X̄ (±DE)	X̄ (±DE)	t Student	p valor
Zinc	80.8 (13.8)	91.2 (16.4)	3.7	< 0.01
Fuerza muscular	20.1 (10.6)	27.2 (10.4)	3.4	< 0.01
Edad primer episodio	26.5 (15.0)			
puntaje MADS	34.3 (12.9)			
X̄ = media, DE= desviación estándar, MADS= Montgomery Asberg Depression Scale.				

El modelo de regresión logística binaria incluyó las variables que se usaron para parear los grupos y las variables independientes que mostraron significancia estadística cuando se compararon los dos grupos. En este modelo el sexo femenino, la enfermedad metabólica, los niveles bajos de Zn y una menor fuerza muscular mostraron una asociación positiva con la presencia de depresión (tabla 10).

Característica	B	Z	Valor de p	OR	IC 95%
Sexo femenino	1.67	6.09	0.014	5.30	1.4-19.3
Enfermedad metabólica (diabetes, obesidad, dislipidemia)	1.82	5.41	0.02	6.18	1.33-28.65
Zinc	-.041	6.45	0.01	0.95	0.93-0.99

Fuerza muscular	-.121	10.96	<0.01	0.88	0.82-0.95
Prueba de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow (chi cuadrado= 8.26, valor de p= 0.41) r cuadrado Nagelkerke= 0.36. B: valor Beta. z= puntaje z					
Variables excluidas del modelo: estrato social, escolaridad, edad.					
OR= Odds Ratio, IC= intervalo de confianza.					

En el grupo de depresión, el modelo de regresión lineal usó como variable dependiente la severidad de la depresión medida por la escala MADS. En este modelo la fuerza muscular mostró una asociación inversa con la escala MADS, y no se encontró asociación con edad, sexo, estrato socioeconómico ni zinc (tabla 11).

Tabla 11. Análisis de regresión lineal. Variable dependiente escala de depresión Montgomery Asberg			
Característica	B	Valor de p	IC 95%
Fuerza Muscular	-2.54	0.01	-0.53 -0.74
Variables predictivas del modelo: edad, sexo, zinc, estrato socioeconómico.			
R cuadrado ajustado= 0.06. Durbin Watson= 2.14			

7. Discusión

Como hallazgos principales se encontraron: una asociación entre los niveles bajos de zinc con la depresión; entre la disminución de la fuerza muscular con la depresión y entre la gravedad de la depresión y la disminución de la fuerza muscular

Como hallazgo secundario existió una asociación entre la enfermedad metabólica y la depresión

La edad media de identificación del primer episodio depresivo fue a los 26.4 + / - 15 años; de forma congruente con lo identificado en la literatura en cuanto a la edad de presentación del primer episodio depresivo en el trastorno depresivo mayor (151).

Estos hallazgos robustecen la evidencia a favor de la presencia de menores niveles de Zn en sangre (suero, plasma) en pacientes deprimidos; inquietud que surgió en 1983;

cuando Hansen et al sugirieron por primera vez una relación entre los niveles bajos de zinc y la depresión (152). Está demostrada la asociación positiva entre la deficiencia de Zn y el comportamiento depresivo (136,153,154); posteriormente se demostró efecto positivo de la suplementación sola o en adición a antidepresivos (155,156)

Recientemente se publicó el metaanálisis realizado por S Yosae y colaboradores; que demostró bajas concentraciones de Zn en la población deprimida (157). En este estudio se encontró en pacientes deprimidos una media inferior de Zn plasmático que a pesar de ello, no presentaban hipozincemia. Tres pacientes llamaron la atención (2.94% del grupo casos) con niveles de Zn en rango de hipozincemia ($Zn < 60 \text{ mcg/ dl}$); los cuales a la vez sufrían depresión grave y con fuerzas de presión muscular notablemente bajas. Estos hallazgos robustecen la evidencia a favor de la presencia de menores niveles de Zn en sangre (suero, plasma) en pacientes deprimidos; (152). Con una asociación positiva entre la deficiencia de Zn y el comportamiento depresivo (136,153,154). Similarmente, el comportamiento de una cohorte alemana de pacientes geriátricos mostro predominancia de niveles normales bajas de Zn entre las personas deprimidas, con una minoría de deprimidos con niveles de Zn por debajo de la normalidad (158). En este estudio la distribución por géneros representaba un mayor riesgo de depresión en las mujeres con Zn bajo que en los hombres. En nuestro estudio las mujeres representaron el 56% de los participantes del grupo casos. Así mismo otros estudios realizados en pacientes gestantes mostraron que aquellas que sufrieron de depresión postparto tuvieron una media de Zn plasmático significativamente inferior (71.3 mcg/ dl) comparado con el grupo control (80.3 mcg/ dl) (159).

En nuestro estudio no se encontró una asociación entre los puntajes en la escala MADRS y la severidad de la depresión, lo cual coincide con reportes previos (160,161). Sin embargo, otros estudios han encontrado una relación inversa entre los niveles de Zn y las escalas de depresión y ansiedad en población adolescente (162). Del mismo modo, en América Latina se ha encontrado una relación directa entre la severidad de tres variables: la depresión, hipozincemia y la sintomatología dolorosa somática en pacientes con fibromialgia (163). Al respecto, en la literatura se evidencia un déficit en la medición los niveles del oligoelemento asociado a la intensidad de la depresión dado que predomina la asociación de la ingesta de Zn a través de la entrevista nutricional con la presentación o no de depresión.

El Zn tiene una función antidepresiva a través del antagonismo del receptor NMDA, y la plasticidad sináptica (164). En humanos este tipo de estudios neurofisiológicos no están a nuestro alcance por razones éticas, pero a través de estudios en animales se han establecido algunos biomarcadores de depresión en relación al estatus del Zn o las intervenciones con Zn. En este aspecto, los modelos animales han sido la piedra angular para explicar los procesos neurofisiológicos en los que este oligoelemento interviene y cómo genera su efecto antidepresivo. Por ejemplo, en ratas suplementadas con Zn, inyectadas con lipopolisacáridos y sometidas a condiciones de estrés se evidencio una menor cantidad de citoquinas inflamatorias con mejoría comportamental e inhibición de

la gliosis en el hipocampo y corteza frontal (155,165). Del mismo modo, se ha encontrado en animales la influencia de los niveles bajos de zinc y como esta disminuye la respuesta al manejo antidepressivo (166). Este tipo de investigaciones han ayudado a postular la hipozincemia como un factor de riesgo para la depresión así como a determinar una reducción del riesgo de depresión del 28% en humanos con ingestas más altas del oligoelemento (157).

Estudios basados en Metaanálisis y revisiones sistemáticas han respaldado el uso de suplementos con Zn en el tratamiento antidepressivo (157) (5). Con mayores beneficios en personas con depresión leve a moderada en quienes se evidenció potenciación del efecto del fármaco antidepressivo (157), y en ancianos con depresión severa e intervenciones largas (157). En 2021, un metaanálisis de publicaciones entre 2014 y 2020 enfocadas en los efectos del Zn sobre el BDNF incluyó 238 pacientes con disforia premenstrual o episodios depresivos leves a moderados; en estos 5 estudios se administraron entre 25 – 30 mg/ día de Zn por 3 meses y todos los estudios determinaron las concentraciones séricas antes y después de la intervención. En sus resultados a pesar que hubo ascenso del BDNF, no se tuvo significancia estadística (167). Pero otras publicaciones no incluidas en el metaanálisis han reportado lo contrario (168). La depresión es una enfermedad inflamatoria, relacionada con el estrés oxidativo y nitrosativo, con activación de vías apoptóticas y elevación de PCR e interleuquinas en el líquido cefalorraquídeo (169). Se sugiere que las propiedades moduladoras de la inflamación y las características antioxidantes del Zn lo convierten en un coadyuvante en el manejo de la depresión, ya que disminuye la oxidación de las membranas lipídicas, los niveles de PCR, IL 6 y TNF Alfa en humanos (170–172).

Encontramos en nuestros resultados parcial correspondencia con los datos entregados por otros investigadores, donde los niveles de Zn son menores en las personas con historia de enfermedad metabólica incluyendo en este grupo la enfermedad cardiovascular, el hipotiroidismo y la obesidad; en comparación con voluntarios sanos (132,173,174). Sin embargo, en nuestra muestra no representó significancia estadística; una manera de explicarlo puede ser el hecho de que la variable se dicotomizó para la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular; más no de acuerdo a su nivel de control o manejo farmacológico; el cual puede tener cierto efecto antiinflamatorio, en especial las estatinas (175). Las vías que relacionan la enfermedad metabólica con menores niveles de Zn, incluyen el estrés oxidativo, evitando la degradación de proteínas y lípidos de membrana y la presencia del Zn en enzimas como la superóxido dismutasa. En cuanto a la diabetes, la hipozincemia conduce a insulinoresistencia; el Zn es un cofactor para el ingreso de la insulina a la célula, entre ellas el la célula muscular; de otro lado, ambas condiciones conducen a excreción de Zn, por incremento del péptido natriurético auricular las enfermedades cardiovasculares (173) (174). Esta es una manera de entender por qué en el presente estudio hallamos mayor prevalencia de enfermedad metabólica en el grupo de pacientes deprimidos con un valor de $p = 0.003$; de forma que la inflamación está presente en las tres condiciones: enfermedad metabólica, depresión y bajos niveles de Zn se relacionan mayores de los niveles de

cortisol sérico e inflamación; formando así un mecanismo de retroalimentación, ya que la inflamación parece ocasionar una desviación del uso del Zn (174,176)

De otra parte el uso de antidepresivos puede aumentar los niveles de Zn y atenuar la respuesta inmune, ya que se ha visto que aquellos pacientes que mejoran tras el manejo farmacológico, al parecer viene acompañado con una reducción de las citoquinas proinflamatorias y la respuesta inmune (177); en esquizofrenia se ha descrito algo similar, con menores niveles de Zn en los pacientes atendidos por primera vez o en descompensación e incremento de sus niveles tras el manejo; la hipótesis al respecto es que la inflamación dada por la deficiencia de Zn crearía un bucle donde se disminuyen la serotonina, con disfunción en la neurotransmisión glutamatérgica, apoptosis y amplificación inflamatoria (178).

El estudio encontró una relación inversa entre la fuerza muscular y la severidad de la depresión, pero no con los niveles de Zn; en concordancia con la relación inversa entre la pérdida de fuerza muscular y la persistencia de trastorno de depresión o ansiedad en el seguimiento longitudinal de 2480 voluntarios realizado por B Milligen et al (179). En población geriátrica la asociación entre sarcopenia y depresión se hace más notable; una revisión sistemática y metanálisis de 16 estudios en los que participaron 19 637 personas mayores de 60 años encontró una asociación entre la intensidad de los síntomas depresivos y la pérdida de fuerza muscular medida por la fuerza de prensión manual, respecto a controles sanos (180). Posibles explicaciones de los hallazgos son: que los pacientes con síntomas depresivos severos tendrán más retardo psicomotor, disminución marcada del interés por las actividades diarias y mayor pérdida de energía que favorecen la disminución de la fuerza muscular; por otro lado, la hipobulia y apatía pueden hacer que el paciente no realice la prueba adecuadamente; además la hiporexia y pérdida de peso síntomas de la depresión en episodios de larga duración o resistentes conduce a catabolismo muscular.

En cuanto al papel de Zn en la fuerza muscular, la literatura resalta la importancia de una ingesta alta de Zn y otros micronutrientes en deportistas (131); en la población anciana los estudios relacionando niveles de Zn y fuerza muscular son escasos y la relación entre fuerza muscular y Zn sérico es difusa (35), una probable explicación es que de manera similar a lo que sucede en el caso de los estudios en depresión (182,183) ; el Zn sérico no es un indicador confiable de la concentración de Zn cerebral o cuando menos en líquido cefalorraquídeo, ni en el músculo. Sin embargo, si hay asociación entre el déficit de otros micronutrientes y oligoelementos y la pobre fuerza muscular en ancianos; se recomienda el aporte de antioxidantes, carotenoides, proteínas y suplementos nutricionales en población geriátrica; tras este tipo de intervenciones en conjunto con incremento del entrenamiento físico se ha registrado disminución de las citoquinas inflamatorias e incremento de la fuerza muscular (105,109)

El déficit de Zn resulta de una disminución de su consumo, absorción inapropiada o un gasto elevado (184). En congruencia con los hallazgos del estudio, existe evidencia que ha demostrado aparición de sintomatología depresiva en personas con una ingesta

inapropiada de alimentos ricos en Zn (185,186). Una posible vía es que la ingesta de Zn puede verse afectada por la disminución del apetito, la apatía y la hipobulimia; síntomas característicos de del trastorno depresivo mayor (DSM-5) (187). Otra explicación para la baja ingesta de Zn en personas deprimidas y consecuentemente los niveles insatisfactorios es de carácter psicosocial; la adversidad económica de manera longitudinal y en menor proporción transversal es causa y consecuencia del trastorno depresivo mayor, en especial recurrente y resistente al tratamiento (1,188). En países en vía de desarrollo como Colombia, la hipozincemia es una de las primeras 15 causas de pérdidas de años por discapacidad (128), en los países industrializados es menor su incidencia, los alimentos con altos contenidos de Zn son las carnes rojas, pescados, pollo, lácteos y leguminosas; las dietas ricas en carbohidratos disminuyen su absorción, al igual que las dietas ricas en fibra vegetal presente de algunos cereales; con lo que el compromiso de la seguridad alimentaria incide directamente en los niveles de múltiples micronutrientes; con mayor prevalencia en mujeres, de manera similar a lo reportado en éste estudio (8). En el caso de la población en envejecimiento además de la acentuación de la pérdida de poder adquisitivo, existen otras razones para la hipozincemia: la vulnerabilidad socioeconómica incrementa conforme se pierde funcionalidad, capacidad para desplazamiento, preparación de alimentos, y deterioro de algunas funciones mentales (118); se suman aspectos de la fisiología del envejecimiento a saber: el estado inflamatorio propio del envejecimiento que promueve la pérdida de Zn, la pérdida de apetito, hipogeusia, pérdida de piezas dentarias, xerostomía, medicamentos como las tiazidas que favorecen la eliminación del Zn; de modo que 42.5% de la población geriátrica muestra deficiencia marginal de Zn, se calcula que la mitad de la población mundial se encuentra en riesgo de deficiencia de Zn (128).

Es poco claro el papel de los suplementos de Zn en el trastorno depresivo; se aconseja la ingesta alta de Zn determinada mediante registro de diarios nutricionales para prevenir y mejorar la depresión (19) (189); la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP) y la Red Canadiense para el Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad y del Afecto (CANMAT) generaron una recomendación provisional para la adición de suplementos de Zn en personas con trastorno depresivo, con dosis de 25 mg día aproximadamente; ya que la evidencia recolectada involucra grupos pequeños de pacientes; con mayor beneficio para personas inmunocomprometidas o con estados inflamatorios, dieta pobre o estrés oxidativo (190)

El estudio presenta limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. El diseño no permitió establecer causalidad entre niveles de zinc y fuerza muscular disminuidos con la gravedad de los síntomas depresivos; alcance que mejoraría en un diseño longitudinal, evaluando estas variables a través del tiempo; por otro lado un estudio prospectivo de casos y controles permitiría aportar evidencia sobre el efecto que sobre el Zn tienen los medicamentos antidepressivos.

Convendría realizar una aproximación a los niveles de Zn en aquellos pacientes con trastorno depresivo resistente y hacer una relación con los intentos de suicidio, puesto que como se mencionó en el marco teórico las concentraciones hipocámpicas de Zn son menores en suicidas (191).

Otra limitación es que las personas con depresión pueden tener poca motivación para completar la evaluación de la fuerza muscular, lo cual puede interferir con la validez de los hallazgos.

El estudio presenta fortalezas como el mecanismo de selección de los participantes, que incluyó pacientes con depresión que requirieron hospitalización.

Desde el punto de vista clínico, es importante considerar la fuerza muscular como un posible indicador de sintomatología depresiva y evaluar el efecto de intervenciones dirigidas a mejorar la fuerza muscular en la prevención y recuperación de la depresión. También desde la práctica clínica es necesario tomar en cuenta otros estados inflamatorios que acompañan a la depresión en esta muestra de pacientes como la enfermedad cardiovascular y metabólica; para procurar una recuperación integral, y realizar una entrevista nutricional para determinar qué pacientes serían candidatos a la suplementación con Zn de acuerdo a las guías establecidas en 2022 por el consenso WFSBP y CANMAT.

8. Conclusiones

- Se encontró una asociación entre depresión y niveles bajos de Zn, y una asociación inversa entre la gravedad de la depresión y la fuerza muscular.
- Son necesarias intervenciones nutricionales, cambios de estilo de vida, psicoterapéuticas y farmacológicas para el tratamiento del trastorno depresivo; en el momento hay una recomendación provisional para la suplementación con Zn en personas seleccionadas con trastorno depresivo; aquellos con inflamación clínica, VIH y déficit nutricional.
- Se requieren estudios adicionales para determinar la inclusión de la detección de hipozincnemia dentro de la rutina de atención del paciente con enfermedad mental, en especial depresión

9. Referencias bibliográficas

1. Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, et al. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2021;82(2). Available from: <http://10.0.15.248/jcp.20m13699>
2. Uchida S, Yamagata H, Seki T, Watanabe Y. Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(4):212–27.
3. Grosso G. Nutritional Psychiatry: How Diet Affects Brain through Gut Microbiota. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(4):1282. Available from: <http://10.0.13.62/nu13041282>
4. Shayganfar M. Are Essential Trace Elements Effective in Modulation of Mental Disorders? Update and Perspectives. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2022;200(3):1032–59. Available from: <http://10.0.3.239/s12011-021-02733-ynfarid>
M. Are Essential Trace Elements Effective in Modulation of Mental Disorders? Update and Perspectives. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2022;200(3):1032–59. Available from: <http://10.0.3.239/s12011-021-02733-y>
5. Hoepner C, McIntyre R, Papakostas G. Impact of Supplementation and Nutritional Interventions on Pathogenic Processes of Mood Disorders: A Review of the Evidence. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(13):2–26. Available from: <http://10.0.13.62/nu13030767>
6. Kim H, Jeong W, Kim SH, Park YS, Jang S-I, Park E-C. Association between changes in handgrip strength and depression in Korean adults: a longitudinal panel study. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1). Available from: <http://10.0.4.14/s41598-022-18089-9>
7. Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;69:313–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.002>
8. Cediell G, Olivares M, Brito A, Cori H, López de Romaña D. Zinc Deficiency in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull*. 2015;36(Supplement 2):S129–38.
9. Ghayour-Mobarhan KGMADMTATESKMHAF authorMajid. Relationship of Dietary and Serum Zinc with Depression Score in Iranian Adolescent Girls. In: *Biological Trace Element Research*.
10. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization. 2017.

11. Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, Vila- Rodriguez F, Blumberger DM, Chan P, et al. Treatment- resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *Depress Anxiety* [Internet]. 2021;38(4):456–67. Available from: <http://10.0.3.234/da.23135>
12. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. Tomo 1 [Internet]. 2015. 1–242 p. Available from: <http://www.psicosocialart.es/saludmental/saludmental.htm>
13. Amézquita Medina ME, González Pérez RE, Zuluaga Mejía D. Prevalencia de depresión e ideación suicida en estudiantes de 8°, 9°, 10° y 11° grado, en ocho colegios oficiales de Manizales. *Hacia la Promoción la Salud*. 2008;13(1):143–53.
14. Alonso Polo JD, Castaño Castrillón JJ, Sc M, Cerón Rosero YE, Dávila Menjura LM, De la Rosa AJ, et al. Frecuencia de depresión, según cuestionario de Beck, estudiantes de medicina de la ciudad de Manizales (Colombia), 2014: Estudio de corte transversal. *Arch Med*. 2015;15(1):9–24.
15. Henao MAG. Prevalencia de depresión y factores asociados a esta patología en los estudiantes de pregrado de medicina de la Universidad de Caldas Prevalencia de depresión y factores asociados a esta patología en los estudiantes de pregrado de medicina de la Universid. 2021.
16. Luciano M, Del Vecchio V, Giacco D, De Rosa C, Malangone C, Fiorillo A. A 'family affair'? The impact of family psychoeducational interventions on depression. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2012;12(1):83–92. Available from: <http://10.0.6.50/ern.11.131>
17. Li Z, Li B, Song X, Zhang D. Dietary zinc and iron intake and risk of depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017;251(February):41–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.006>
18. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Zinc in depression: A meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2013;74(12):872–8.
19. Amani R, Saeidi S, Nazari Z, Nematpour S. Correlation between dietary zinc intakes and its serum levels with depression scales in young female students. *Biol Trace Elem Res*. 2010;137(2):150–8.
20. Jacka FN, Maes M, Pasco JA, Williams LJ, Berk M. Nutrient intakes and the common mental disorders in women. *J Affect Disord*. 2012;141(1):79–85.
21. Kim TH, Choi J young, Lee HH, Park Y. Associations between Dietary Pattern and Depression in Korean Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(6):533–7.
22. Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, McElduff P, Hure A, Byles J, et al. Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: Findings from two Australian cohorts. *J Affect Disord*. 2014;166:249–57.
23. Lehto SM, Ruusunen A, Tolmunen T, Voutilainen S, Tuomainen TP, Kauhanen J. Dietary zinc intake and the risk of depression in middle-aged men: A 20-year

- prospective follow-up study. *J Affect Disord.* 2013;150(2):682–5.
24. Maserejian NN, Hall SA, McKinlay JB. Low dietary or supplemental zinc is associated with depression symptoms among women, but not men, in a population-based epidemiological survey. *J Affect Disord.* 2012 Feb;136(3):781–8.
 25. Momčilović B, Prejac J, Brundić S, Morović S, Skalny A V., Mimica N, et al. An essay on human and elements, multielement profiles, and depression. *Transl Neurosci.* 2010;1(4):322–34.
 26. Piotrowska A, Siwek A, Wolak M, Pochwat B, Szewczyk B, Opoka W, et al. Involvement of the Monoaminergic System in the Antidepressant-Like. 2013;493–8.
 27. Bresink I, Danysz W, Parsons CG, Mutschler E. Different binding affinities of NMDA receptor channel blockers in various brain regions-Indication of NMDA receptor heterogeneity. *Neuropharmacology.* 1995;34(5):533–40.
 28. Bitanihirwe BKY, Cunningham MG. Zinc: The brain's dark horse. *Synapse.* 2009;63(11):1029–49.
 29. Joe P, Getz M, Redman S, Petrilli M, Kranz TM, Ahmad S, et al. Serum zinc levels in acute psychiatric patients: A case series. *Psychiatry Res.* 2018;261(November 2017):344–50.
 30. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY, et al. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiatry.* 1997;42(5):349–58.
 31. Zasadzka E, Pieczyńska A, Trzmiel T, Kleka P PM. correlation between handgrip strength and depression. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):4823.
 32. Volaklis K, Mamadjanov T, Meisinger C, Linseisen J. Association between muscular strength and depressive symptoms: A narrative review. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(11–12):255–64.
 33. Lee JM, Ryan EJ. The relationship between muscular strength and depression in older adults with chronic disease comorbidity. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 5];17(18):1–10. Available from: www.mdpi.com/journal/ijerph
 34. Fukumori N, Yamamoto Y, Takegami M, Yamazaki S, Onishi Y, Sekiguchi M, et al. Association between hand-grip strength and depressive symptoms: Locomotive Syndrome and Health Outcomes in Aizu Cohort Study (LOHAS). *Age Ageing.* 2015;44(4):592–8.
 35. van Dronkelaar C, van Velzen A, Abdelrazek M, van der Steen A, Weijs PJM, Tieland M. Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *J Am*

- Med Dir Assoc [Internet]. 2018;19(1):6-11.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.05.026>
36. Powell SR. The Antioxidant Properties of Zinc. *J Nutr* [Internet]. 2000;130(5):1447S-1454S. Available from: <http://10.0.4.69/jn/130.5.1447s>
 37. Scott D, Hons BHM, Blizzard AL, Fell AJ, Giles G, Jones G. Associations Between Dietary Nutrient Intake and Muscle Mass Tasmanian Older Adult Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(11):2129–34.
 38. Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van Der Does W, Angel Martínez-González M. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;226:346–54. Available from: <http://10.0.3.248/j.jad.2017.09.022>
 39. Quirk SE, Williams LJ, O’Neil A, Pasco JA, Jacka FN, Housden S, et al. The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2013;13(1):175. Available from: <http://10.0.4.162/1471-244x-13-175>
 40. Rosique Sanz MT, Sanz Aparicio T. Tratamiento cognitivo-conductual en depresión mayor, distimia e ideación autolítica persistente. *Cogn Ther major Depress dysthymia persistent suicidación ideation*. 2013;39(159–160):25–38.
 41. Chávez-León E, Uribe MPO, Serrano Gómez C. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud Ment*. 2008;31(4):307–19.
 42. Saddock BJSVA. Kaplan & Saddocks. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Wolters Kluwer. 2017.
 43. Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kućma M, Zieba A, Popik P, et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: A double blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2009;118(1–3):187–95.
 44. Swardfager W, Herrmann N, McIntyre RS, Mazereeuw G, Goldberger K, Cha DS, et al. Potential roles of zinc in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(5):911–29.
 45. Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord*. 2012;136(1–2):e31–9.
 46. Ranjbar E, Kasaei MS, Mohammad-Shirazi M, Nasrollahzadeh J, Rashidkhani B, Shams J, et al. Effects of Zinc supplementation in patients with major depression: A randomized clinical trial. *Iran J Psychiatry*. 2013;8(2):73–9.
 47. Asociación Americana de Psiquiatría. *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5*. Arlington, VA; 2013. 1000 p.
 48. Román PAS. *Prevalencia del Trastorno Depresivo en Una Cooperativa de Ahorro y Crédito en la Ciudad de Cuenca*. 2020.

49. Cano JF, Gomez Restrepo C, Rondón M. Validación en Colombia del instrumento para evaluación de la depresión Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). *Rev Colomb Psiquiatr.* 2016;45(3):146–55.
50. López-Pina JA, Sánchez-Meca J, Rosa-Alcázar AI. The Hamilton Rating Scale for Depression : A meta-analytic reliability generalization study. *Int J Clin Heal Psychol.* 2009;9(1):143–59.
51. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382–9.
52. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90.
53. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, Gruber M, Sampson N, Aguilar-Gaxiola S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry [Internet].* 2017;210(2):119–24. Available from: <http://10.0.4.168/bjp.bp.116.188078>
54. DANE. Nota Estadística. Salud Mental en Colombia: Un Análisis de los Efectos de la Pandemia. 2021.
55. Lorena Patricia Delgado Enríquez DPJONM, Toro GIS, Henao CLG, López JVS, Rubio RR, Duque MIO. Política pública de salud mental del departamento de Caldas : un aporte al bienestar y la inclusión. 2017.
56. Huider F, Milaneschi Y, Van Der Zee MD, De Geus EJC, Helmer Q, Penninx BWJH, et al. Major Depressive Disorder and Lifestyle: Correlated Genetic Effects in Extended Twin Pedigrees. *Genes (Basel) [Internet].* 2021;12(10):1509. Available from: <http://10.0.13.62/genes12101509>
57. Sousa S, Paúl C, Teixeira L. Predictors of Major Depressive Disorder in Older People. *Int J Environ Res Public Health [Internet].* 2021;18(22):11894. Available from: <http://10.0.13.62/ijerph182211894>
58. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín de salud mental - Depresión. 2017.
59. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med [Internet].* 2019;81(3):265–80. Available from: <http://10.0.4.73/psy.0000000000000673>
60. Psaltopoulou T, Sergentanis IN, Kostis R. Mediterranean diet and stroke , cognitive impairment , depression : a meta-analysis. *Ann Neurol.* 2013;74(4):580–91.
61. Opie RSAOCIFNJ. The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr.* 2014;18(11):2074–93.
62. Kris-etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, et al.

- Nutrition and behavioral health disorders : depression and anxiety. *Nutr Rev.* 2021;79(3):247–60.
63. Kellermann NPF. Epigenetic Transmission of Holocaust Trauma : Can Nightmares Be Inherited ? *Isr J Psychiatry.* 2013;50(1):33–9.
 64. Gałecka M, Bliźniewska K, Michael K, Kuan M, Su P, Gałecki P. Update on the neurodevelopmental theory of depression : is there any ‘ unconscious code ’ ? *Pharmacol Reports [Internet].* 2021;73(2):346–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00202-2>
 65. Beurel E, Lowell JA, Jope RS. Distinct characteristics of hippocampal pathogenic TH17 cells in a mouse model of depression. *Brain Behav Immun [Internet].* 2018;73:180–91. Available from: <http://10.0.3.248/j.bbi.2018.04.012>
 66. Kim EJ, Pellman B, Kim JJ. Stress effects on the hippocampus: a critical review. *Learn Mem [Internet].* 2015;22(9):411–6. Available from: <http://10.0.4.77/lm.037291.114>
 67. Slavich GM, Giletta M, Helms SW, Hastings PD, Rudolph KD, Nock MK, et al. Interpersonal life stress, inflammation, and depression in adolescence: Testing Social Signal Transduction Theory of Depression. *Depress Anxiety [Internet].* 2020;37(2):179–93. Available from: <http://10.0.3.234/da.22987>
 68. Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, et al. Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):617.
 69. Roohi E, Jaafari N, Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression : what is the role of IL-6 in the middle of the chaos ? *J Neuroinflammation.* 2021;18(45):1–15.
 70. Slavich GM, Irwin MR. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder : A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychol Bull.* 2014;140(3):774–815.
 71. Mac Giollabhui N. Inflammation and depression: Research designs to better understand the mechanistic relationships between depression, inflammation, cognitive dysfunction, and their shared risk factors. *Brain, Behav Immun - Heal [Internet].* 2021;15(February):100278. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100278>
 72. Kohler O, Krogh J, Mors O, Eriksen Benros M. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol [Internet].* 2016;14(7):732–42. Available from: <http://10.0.8.126/1570159x14666151208113700>
 73. Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and Tolerability of Minocycline for Depression : A Systematic Review and Meta- Analysis of Clinical Trials. *J Affect Disord [Internet].* 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.042>
 74. Osimo EFLJBLJBPGMK. Prevalence of low-grade inflammation indepression:

- a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med*. 2019;49:1958–70.
75. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24–31.
 76. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2005;29(2):201–17.
 77. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology* 5 ED.pdf. 2018. p. 245–60.
 78. Joseph J Schildkraut. The catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122:509–22.
 79. Torres-Sanchez; P-CCR-L-AFG-SJAMEB. Monoaminergic system and depression. *Cell Tissue Res*. 2019;377 : (1):107–13.
 80. Arizono M, Inavalli VVGK, Panatier A, Pfeiffer T, Angibaud J, Levet F, et al. Structural basis of astrocytic Ca²⁺ signals at tripartite synapses. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1). Available from: <http://10.0.4.14/s41467-020-15648-4>
 81. Leary LAO. Implication of cerebral astrocytes in major depression : A review of fine neuroanatomical evidence in humans. *Glia*. 2021;69(9):2077–99.
 82. Correa F, Ljunggren E, Mallard C, Nilsson M, Weber SG, Sandberg M. The Nrf2-inducible antioxidant defense in astrocytes can be both up- and down-regulated by activated microglia: Involvement of p38 MAPK. *Glia* [Internet]. 2011;59(5):785–99. Available from: <http://10.0.3.234/glia.21151>
 83. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo J. Gliogenesis and Glial Pathology in Depression. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2007;6(3):219–33.
 84. Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2018;554(7692):317–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature25509>
 85. Xiong Z, Zhang K, Ren Q, Chang L, Chen J, Hashimoto K. Journal of Affective Disorders Increased expression of inwardly rectifying Kir4 . 1 channel in the parietal cortex from patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;245(November 2018):265–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.016>
 86. Castrén E, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2021;90(2):128–36. Available from: <http://10.0.3.248/j.biopsych.2021.05.008>
 87. Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2017;97:119–26. Available from: <http://10.0.3.248/j.nbd.2016.07.010>
 88. Duman RS. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression : Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J*

- Neurosci. 2019;(October):1–14.
89. Blier P. Neurotransmitter Targeting in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:19–24.
 90. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2016;61(9):540–60. Available from: <http://10.0.4.153/0706743716659417>
 91. McIntyre RS. Implementing Treatment Strategies for Different Types of Depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016;77(Suppl 1):9–15. Available from: <http://10.0.15.248/jcp.14077su1c.02>
 92. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment of Resistant Depression. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2108;30(3):273–84. Available from: <http://10.0.97.37/psyd.2018.273>
 93. Kalin JBDAARAWIRLLC ;Charles BNMMH. Hormonal Treatments for Major Depressive Disorder: State of the Art. *Am J Clin Nutr*. 2020;1(177):686–705.
 94. Martiny K. Novel Augmentation Strategies in Major Depression. *Dan Med J*. 2017;64(4):1–31.
 95. Milev R V, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. Section 4. Neurostimulation Treatment. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2016;61(9):561–75. Available from: <http://10.0.4.153/0706743716660033>
 96. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, et al. Two-Year Outcome of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2010;30(3):273–81. Available from: <http://10.0.4.73/jcp.0b013e3181db8831>
 97. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2021;178(5):383–99. Available from: <http://10.0.4.152/appi.ajp.2020.20081251>
 98. Muhammad Youshay Jawad, Joshua D. Di Vincenzo, Felicia Ceban, Saja Jaber, Leanna M.W. Lui, Emily S. Gillissie, Yazan Alnafeesi JDR& RSM. The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2022;21(6):841–2. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2058488>
 99. Fava GA, Ruini C SN. Management of recurrent depression in primary care. *Psychother Psychosom*. 2003;3–9.

100. Escarti RM. Foco en el curso y en el tratamiento de la depresión p Tratamiento de la depresión. 2006;31–7.
101. Correa Bautista, Jorge Enrique; Diego Ermith CL. Principios y métodos para el entrenamiento de la fuerza muscular. 2009. 21–23 p.
102. Jentoft AJC, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia : consenso europeo sobre su definición y diagnóstico Informe del Grupo europeo de trabajo sobre la sarcopenia en personas de edad avanzada. *Age Ageing*. 2010;39(0):412–23.
103. Marques A, Gomez-Baya D, Peralta M, Frasquilho D, Santos T, Martins J, et al. The effect of muscular strength on depression symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):1–13.
104. Wagers AJ, Conboy IM. Cellular and Molecular Signatures Review of Muscle Regeneration : Current Concepts and Controversies in Adult Myogenesis. *Cell*. 2005;122:659–67.
105. Pan L, Xie W, Fu X, Lu W, Jin H, Lai J, et al. Inflammation and sarcopenia : A focus on circulating inflammatory cytokines. *Exp Gerontol* [Internet]. 2021;154(May). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111544>
106. Celis-Morales CA, Petermann F, Steell L, Anderson J, Welsh P, Mackay DF, Iliodromiti S, Lyall DM, Lean ME, Pell JP, Sattar N, Gill JMR GS. Associations of Dietary Protein Intake With Fat Free Mass and Grip Strength A Cross-Sectional Study in 146816 UK Biobank Participants. *Am J Epidemiol*. 2018;187(11):2405–14.
107. Strength M, Evidence C. Nutrition and Muscle Strength , As the Key Component of Sarcopenia : An Overview of. *Nutrients*. 2019;11(2942):1–17.
108. May M, Shivappa N, Hebert JR, Oddy WH, Winzenberg T, Balogun S, et al. Longitudinal associations between dietary in fl ammatory index and musculoskeletal health in community-dwelling older adults. *Clin Nutr* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.031>
109. Li C, Yu K, Shyh-chang N, Li G, Jiang L, Yu S, et al. Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(April):586–600.
110. Spine JB. Building muscle. 2009;76:324–6.
111. Stark T, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R. Hand-held Dynamometry Correlation With the Gold Standard Isokinetic Hand-held Dynamometry Correlation With the Gold Standard Isokinetic Dynamometry : *PMRJ* [Internet]. 2011;3(5):472–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.10.025>
112. Gittings PM, Hince DA, Wand BM, Wood FM, Edgar DW. Grip and Muscle Strength Dynamometry in Acute Burn Injury: Evaluation of an Updated Assessment Protocol. *J Burn Care & Res* [Internet]. 2018;39(6):939–47. Available from: <http://10.0.4.69/jbcr/iry010>

113. Porto JM, Paula A, Nakaishi M, Cangussu-oliveira LM, Campos R, Júnior F, et al. Relationship between grip strength and global muscle strength in community-dwelling older people. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2019;82(March):273–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.03.005>
114. Alvarez CG, Little BB, Malina RM, Pen ME. Age and secular effects on muscular strength of indigenous rural adults in Oaxaca , Southern Mexico : 1978 – 2000. *Ann Hum Biol.* 2011;38(2 (April)):175–87.
115. Olszowy KM, Little MA, Lee G, Pomer A, Dancause KN, Sun C, et al. Coming to grips with economic development : Variation in adult hand grip strength during health transition in Vanuatu. *Am J Phys Anthropol.* 2018;(August):1–17.
116. Hincapié OL. Elaboración de estándares de la fuerza de agarre en individuos sanos entre 20 y 70 años residentes en la localidad de Usaquén , Bogotá
Elaboration of grip strenght standards in healthy persons , 20 to 70 years of age , living in Usaquen. *Revisra Colomb Rehabil.* 2007;6(6):5–20.
117. Camila P, Muñoz R, Fonseca AA. Fuerza de agarre en trabajadores sanos de Manizales Grip force in healthy workers from Manizales. *Rev Colomb Rehabil.* 2009;8(1):109–18.
118. B JFGMCLC. Salud del Anciano. Valoración - Gómez. 2002. 432 p.
119. López de Romaña D, Castillo D C, Diazgranados D. El Zinc En La Salud Humana - II. *Rev Chil Nutr.* 2010;37(2):234–9.
120. López JIRBMP. La Actividad Física y el Zinc: Una Revisión. *Arch Med del Deport.* 2011;141:36–44.
121. Picado González AB. Tabla periódica de los elementos. In: Química I: introducción al estudio de la materia. San José, Costa Rica: Editorial de la Universidad Estatal a Distancia de Costa Rica;
122. Earnshaw G y. *Chemistry of the Elements.* 2nd ed. Oxford; 1997.
123. Wright J. *Environmental Chemistry.* London: Routledge; 2003.
124. Emsley J. *Guía de los elementos de la A a la Z natures building blocks.* Oxford University Press Inc; 2011.
125. Hanikenne M, Merchant SS, Hamel P. Transition Metal Nutrition : A Balance Between Defi ciency and Toxicity. In: *Components.* 2008. p. 333–400.
126. Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res.* 2006;5(1):196–201.
127. Krężel A, Maret W. The biological inorganic chemistry of zinc ions. *Arch Biochem Biophys.* 2016;611:3–19.
128. (Ed) LR. Zinc in Human Health [Internet]. *Biomedical and Health Research.* Available from: <http://www.cabdirect.org/abstracts/20123153476.html%5Cnhttp://www.cabdirect.o>

rg/abstracts/20123153469.html%5Cnhttp://www.cabdirect.org/abstracts/20123153476.html%5Cnhttp://www.cabdirect.org/abstracts/20123153469.html

129. Romaña DL De, D CC, Diazgranados D. EL ZINC EN LA SALUD HUMANA – I ZINC IN HUMAN HEALTH - I. *Rev Chil Nutr.* 2010;37(2):234–9.
130. Kido T, Tsuritani I, Honda R, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, et al. Selenium, zinc, copper and cadmium concentration in livers and kidneys of people exposed to environmental cadmium. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1988;2(2):101–104.
131. Hernández-Camacho JD, Vicente-García C, Parsons DS, Navas-Enamorado I. Zinc at the crossroads of exercise and proteostasis. *Redox Biol* [Internet]. 2020;35(January). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101529>
132. Chasapis CT, Loutsidou AC. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* 2012;86:521–34.
133. Caro CR, Coronell MDC, Arrollo J, Martínez G, Majana LS, Sarmiento-rubiano LA. La deficiencia de zinc : un problema global que afecta la salud y el desarrollo cognitivo. *Arch Latinoam Nutr.* 2016;66(3):165–75.
134. Christopher J. Frederickson; Sang Won Suh; David Silva; Cathy J. Frederickson; Richard B. Thompson. Current Status and Future Directions Importance of Zinc in the Central Nervous System: The Zinc-Containing Neuron. *Am Soc Nutr Sci.* 2000;1481S:1–13.
135. Paoletti P, Vergnano AM, Barbour B, Casado M. Zinc at glutamatergic synapses. *Neuroscience.* 2009;158(1):126–36.
136. Takeda A. Zinc signaling in the hippocampus and its relation to pathogenesis of depression. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26(2–3):80–4.
137. Garc W. Efecto de la administración crónica de zinc sobre receptores de quimiocinas (CCR1, CCR2, CCR8 y CXCR4) tras un Proceso hipóxico-isquémico cerebral en rata. 2015.
138. Omata Y, Salvador GA, Supasai S, Keenan AH, Oteiza PI. Decreased Zinc Availability Affects Glutathione Metabolism in Neuronal Cells and in the Developing Brain. *Toxicol Sci.* 2013;133(1):90–100.
139. Młyniec K. Interaction between Zinc, GPR39, BDNF and Neuropeptides in Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19:2012–9.
140. Siod D, Nowak G, Młyniec K. Interaction between zinc , the GPR39 zinc receptor and the serotonergic system in depression. *Brain Res Bull.* 2021;170(January):146–54.
141. Sowa-ku M, Szewczyk B, Sadlik K, Piekoszewski W, Trela F, Poleszak E, et al. Zinc , magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims. *J Affect Disord.* 2013;151:924–31.

142. Levenson CW. Zinc Regulation of Food Intake: New Insights on the Role of Neuropeptide Y. *Nutr Rev.* 2003;60(7):247–50.
143. Sandberg J V, Jakobsson J, Pålsson E, Landén M, Mathé AA. Low neuropeptide Y in cerebrospinal fluid in bipolar patients is associated with previous and prospective suicide attempts. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2014;24:1907–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.10.006>
144. Sheehan, D. Janavs, J. Harnett-sheehan, M. Sheehan, Gray C. M.i.n.i. MINI international neuropsychiatric interview. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:22–33.
145. Scollard TM. Handgrip Strength Assessment: A Skill to Enhance Diagnosis of Disease-related Malnutrition. *Support Line* [Internet]. 2017;39(2):7–13. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=122626641&site=ehost-live>
146. Cronin J, Lawton T, Harris N, Kilding A, McMaster DT. A brief review of handgrip strength and sport performance. Vol. 31, *Journal of Strength and Conditioning Research.* 2017. 3187–3217 p.
147. Templeton GF. A two-step approach for transforming continuous variables to normal: Implications and recommendations for IS research. *Commun Assoc Inf Syst.* 2011;28(1):41–58.
148. IBM Corporation. *Guía del usuario de IBM SPSS Statistics 23 Core System.* 2014;310.
149. Ministerio de Salud de la República de Colombia. Resolución Número 8430 De 1993. 1993 p. 1–19.
150. Ángel M, Pérez G. Los principios de la bioética y la inserción social de la práctica médica. *Rev Adm Sanit.* 2006;4(2):341–56.
151. Vöhringer PA, Perlis RH. Discriminating Between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Psychiatr Clin NA* [Internet]. 2016;39(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2015.10.001>
152. Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B, et al. The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder. *Metab Brain Dis.* 2017;32(1):97–103.
153. Takeda A, Tamano H, Nishio R, Murakami T. Behavioral abnormality induced by enhanced hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis activity under dietary zinc deficiency and its usefulness as a model. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1–10.
154. Tassabehji NM, Corniola RS, Alshingiti A, Levenson CW. Zinc deficiency induces depression-like symptoms in adult rats. *Physiol Behav.* 2008;95(3):365–9.
155. Kirsten TB, Galv MC, Reis-silva TM. Zinc Prevents Sickness Behavior Induced by Lipopolysaccharides after a Stress Challenge in Rats. *PLoS One.* 2015;1–12.

156. Cieœelik K, Sowa-kuœama M, Ossowska G, Legutko B, Wolak M, Opoka W, et al. Chronic unpredictable stress-induced reduction in the hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression is antagonized by zinc treatment. *Pharmacol Reports*. 2011;63:537–43.
157. Yosae, S., Clark, C.C.T., Keshtkaran, Z., Ashourpour, M., Keshani, P., Soltani S. Zinc in depression : From development to treatment : A comparative / dose response meta- analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*. 2022;74:110-117-.
158. Jung A, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I NK. Zinc Deficiency Is associated With Depressive Symptoms—Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med*. 2017;72(8):1149–54.
159. Roomruangwong C, Kanchanatawan B, Sirivichayakul S. Lower Serum Zinc and Higher CRP Strongly Predict Prenatal Depression and Physio-somatic Symptoms , Which All Together Predict Postnatal Depressive Symptoms. *Mol Neurobiol*. 2016;6.
160. Maes M, D'Haese PC, Scharpé S, D'Hondt P, Cosyns P, De Broe ME. Hypozincemia in depression. *J Affect Disord*. 1994;31(2):135–40.
161. Gonoodi K, Moslem A, Ahmadnezhad M, Darroudi S, Mazloun Z, Tayefi M, et al. Relationship of Dietary and Serum Zinc with Depression Score in Iranian Adolescent Girls. *Biol Trace Elem Res*. 2018;186(1):91–7.
162. Tahmasebi K, Amani R, Nazari Z, Ahmadi K. Association of Mood Disorders with Serum Zinc Concentrations in Adolescent Female Students. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-016-0917-7>
163. Criollo J. Manganese y zinc en pacientes. *Arch Venez Farmacol y Ter*. 2019;38(2):27–33.
164. Nowak G. Zinc, future mono/adjunctive therapy for depression: Mechanisms of antidepressant action. *Pharmacol Reports*. 2015;67(3):659–62.
165. Kirsten TB, Cabral D, Galvão MC, Monteiro R, Bondan EF, Bernardi MM, et al. Brain , Behavior , and Immunity Zinc , but not paracetamol , prevents depressive-like behavior and sickness behavior , and inhibits interferon-gamma and astrogliosis in rats. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;87(2020):489–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.01.019>
166. Pochwat B, Misztak P, Bugno R, Kryczyk-poprawa A, Rafał-uli A. Zinc Deficiency Blunts the Effectiveness of Antidepressants in the Olfactory Bulbectomy Model of Depression in Rats. *Nutr Hosp*. 2022;14(Mdd):27–46.
167. Jafari F, Mohammadi H, Amani R. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology The effect of zinc supplementation on brain derived neurotrophic factor : A. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2021;66(August 2020):126753. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126753>
168. Solati Z, Jazayeri S, Tehrani-doost M, Mahmoodianfard S, Gohari MR. Zinc

- monotherapy increases serum brain- derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects : A double-blind ,. *Nutr Neurosci*. 2015;18(4):162–8.
169. Szewczyk B. Antidepressant-like Effects of Combined Fluoxetine and Zinc Treatment in Mice Exposed to Chronic Restraint Stress Are Related to Modulation of Histone Deacetylase. *Molecules*. 2022;27(22):1–19.
 170. Vaváková M, ȳuračková Z, Trebatická J. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. Vol. 2015, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2015.
 171. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młynieć K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc . Zinc-dependent NF- j B signaling. *Inflammopharmacol*. 2017;25:11–24.
 172. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny • A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism.pdf. *J Physiol Sci*. 2018;68(1):19–31.
 173. Shokrzadeh M, Ghaemian A. Serum Zinc and Copper Levels in Ischemic Cardiomyopathy. *Biol Trace Elem Res*. 2009;127:116–23.
 174. Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Tromb*. 2021;28:1109–22.
 175. Obregón O, Gestne A, Lares M, Castro J, Stulin I, Martínez J, et al. Efectos tempranos de las estatinas : inflamación y oxidación. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2011;23(6):269–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2011.06.006>
 176. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: Evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(6):851–76.
 177. Twayej AJ, Al-Hakeim HK, Al- Dujaili AH, Maes M. Lowered zinc and copper levels in drug-naïve patients with major depression: Effects of antidepressants, ketoprofen and immune activation. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2020;21(2):127–38. Available from: <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1612090>
 178. Joe P, Petrilli M, Malaspina D, Weissman J. Zinc in schizophrenia: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;53(April):19–24.
 179. Milligen BAL, Sc M, Penninx BWJH, Ph D, Lamers F, Ph D, et al. Six-year trajectory of objective physical function in persons with depressive and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2016;34(2):188–97.
 180. Zasadzka E, Pieczyńska A, Pieczyńska P, Trzmiel T, Kleka P, Pawlaczyk M, et al. Correlation between Handgrip Strength and Depression in Older Adults-A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Public Health*. 2021;18:4823.

181. Dronkelaar C Van, Velzen A Van, Abdelrazek M, Steen A Van Der, Weijs PJM, Tieland M. Minerals and Sarcopenia ; The Role of Calcium , Iron , Magnesium , Phosphorus , Potassium , Selenium , Sodium , and Zinc on Muscle Mass , Muscle Strength , and Physical Performance in Older Adults : A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2017.05.026>
182. Rafał-Ulińska A, Poleszak E, Szopa A, Serefko A, Rogowska M, Sowa I, et al. Imipramine influences body distribution of supplemental zinc which may enhance antidepressant action. *Nutrients*. 2020;12(9):1–15.
183. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. Zinc and depression. An update. *Pharmacol Reports*. 2005;57(6):713–8.
184. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr*. 2000;130(5 SUPPL.).
185. Lukaski HC. Low dietary zinc decreases erythrocyte carbonic anhydrase activities and impairs cardiorespiratory function in men during exercise. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1045–51.
186. Maserejian NN, Hall SA, McKinlay JB. Low dietary or supplemental zinc is associated with depression symptoms among women, but not men, in a population-based epidemiological survey. *J Affect Disord* [Internet]. 2012;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
187. DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
188. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med*. 2013;10(11).
189. Li Z, Wang W, Xin X, Song X, Zhang D. Association of total zinc, iron, copper and selenium intakes with depression in the US adults. *J Affect Disord*. 2018;228(November 2017):68–74.
190. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Julia J, McIntyre RS, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals : The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2022;0(0):1–32. Available from: <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>
191. Rafał-Ulińska A, Piotrowska J, Kryczyk A, Opoka W, Sowa-Kucma M, Misztak P, et al. Zinc transporters protein level in postmortem brain of depressed subjects and suicide victims. *J Psychiatr Res*. 2016;83:220–9.

10. Anexos

10.1 consentimiento informado



GRUPO DE INVESTIGACIÓN SEMILLERO DE NUTRICION Y COMPOSICION CORPORAL FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIONES

INVESTIGACIÓN:

ASOCIACIÓN DE NIVELES SERICOS DE ZINC Y EL TRASTORNO DEPRESIVO

Estimado(a) señor (a): El grupo de Nutrición Seguridad alimentaria y Metabolismo de la Universidad de Caldas ha decidido indagar acerca de la asociación entre factores dietéticos, su correspondencia con sus niveles séricos y el trastorno depresivo mayor, enfermedad que afecta a nuestra población adulta. Es por esto que estamos invitándolo a participar voluntariamente en un proyecto de investigación que busca describir la asociación entre los niveles sericos de zinc y el trastorno depresivo.

Para ello deseamos valorar mediante un recordatorio de 24 horas, los alimentos consumidos en la cotidianidad por el paciente, e identificar si son fuentes ricas o pobres de zinc; También se medirán los niveles de zinc del paciente.

Con esto se pretende dilucidar la asociación entre los niveles sericos zinc y la depresión.

El proyecto será llevado a cabo por docentes universitarios capacitados para su ejecución.

En la tabla que se presenta a continuación se describen las pruebas que se realizarán. Las pruebas están clasificadas como de riesgo mínimo. Sin embargo, en caso de presentarse complicaciones, usted deberá acudir al servicio médico a que tiene derecho.

Nombre, edad, sexo, lugar de residencia, estado civil, número de hijos, composición del hogar, composición del ingreso del hogar. Consumo de medicamentos y adherencia.	Variables Sociodemográficas.
---	------------------------------

Extracción de muestras de sangre. Puede presentar dolor momentáneo y la posibilidad de un pequeño hematoma (moretón).	Niveles de Zinc
Encuesta nutricional	Valoración de ingesta de Zinc
Cuestionario de Depresión	Inventario de depresión de Beck

1. Aseguraremos su comodidad, bienestar y seguridad.
2. Durante la prueba de laboratorio estarán presentes una bacterióloga o médica o enfermera, responsables del estudio.
3. Usted deberá diligenciar una encuesta diaria del consumo de alimentos.
4. Usted leerá en voz alta el cuestionario de depresión y marcará con un bolígrafo la opción que considere aplicable a su caso.
5. Usted se reserva el derecho a retirarse en cualquier momento, sin necesidad de explicación, si así lo desea.
6. Si tiene alguna duda o requiere más información, con gusto la atenderemos y le suministraremos toda la información.
7. Si finalmente, decide aceptar nuestra invitación a participar, amablemente le solicitamos, firmar el Consentimiento Informado que se encuentra al respaldo, para proceder a realizar las pruebas.

Para cualquier información, puede contactar a :

Dra. Clara-Helena González-Correa, Médica, Nutrióloga y PhD, celular 313-6505244, teléfono oficina en la Universidad de Caldas: (6)-8781500, extensión 14160,. Email: clara.gonzalez@ucaldas.edu.co

Favor, marque SI ó NO según corresponda en cada pregunta:		
Soy mayor de edad, es decir, tengo 18 años ó más.		

Diligencé la <u>Encuesta previa</u> , donde se verificaron los requisitos de Inclusión el proyecto también que no tengo problemas de salud u otras situaciones que impidan o limiten la realización de las pruebas o que impliquen un mayor riesgo del mínimo.		
Entendí la <u>Hoja de Información</u> . Se me explicó verbalmente y tuve oportunidad de plantear inquietudes y dudas, que fueron respondidas satisfactoriamente.		
Mi participación es voluntaria. No se ha ejercido ningún tipo de presión y entiendo que me puedo retirar en cualquier momento del estudio, sin que tenga ninguna implicación negativa para mí. En caso de retirarme, estoy en libertad de dar o no explicaciones sobre los motivos.		
Entiendo que la información que se recolecte sobre mí es de carácter confidencial, que será manejada de manera anónima, y que únicamente podrá ser consultada por los investigadores del proyecto.		
Acepto que los resultados sean utilizados de manera anónima en publicaciones de carácter científico, que las muestras sean guardadas en un banco de muestras y puedan ser analizadas en el exterior.		
Acepto que las muestras y los resultados puedan ser utilizadas de forma anónima para investigaciones posteriores.		
Cuento con servicios de atención en salud (EPS) y/o Seguro de Accidentes.		
Acepto participar en el programa arriba mencionado.		

Soy afiliada a la EPS: _____ y a la Compañía de Seguros: _____ . En caso de accidente o urgencia, puedo ser atendida en:

Ciudad y fecha: _____

Yo, _____ una vez informado sobre los propósitos, objetivos, procedimientos de intervención y evaluación que se llevarán a cabo en esta investigación y los posibles riesgos que se puedan generar de ella, autorizo a _____, para la realización de los siguientes procedimientos:

1. _____

2. _____

Adicionalmente se me informó que:

- Mi participación en esta investigación es completamente libre y voluntaria, estoy en libertad de retirarme de ella en cualquier momento.
- No recibiré beneficio personal de ninguna clase por la participación en este proyecto de investigación. Sin embargo, se espera que los resultados obtenidos contribuirán en el entendimiento de la patología y posibles alternativas terapéuticas de pacientes con condiciones clínicas similares a las mías.
- Toda la información obtenida y los resultados de la investigación serán tratados confidencialmente. Esta información será archivada en papel y medio electrónico. El archivo del estudio se guardará en la oficina de la docente Clara Elena Gonzales, Universidad de Caldas bajo la responsabilidad de los investigadores.
- Puesto que toda la información en este proyecto de investigación es llevada al anonimato, los datos de identificación personal registrados y los resultados personales

no pueden estar disponibles para terceras personas como empleadores, organizaciones gubernamentales, compañías de seguros u otras instituciones educativas. Esto también se aplica a mi cónyuge, a otros miembros de mi familia y a mis médicos.

Hago constar que el presente documento ha sido leído y entendido por mí en su totalidad de manera libre y espontánea.

Firma

Documento de identidad _____ No. _____ de _____

Huella: