



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**2025**

Programa de doctorado en Psicología

**Análisis de las bases genéticas de  
los estados de ánimo**

**Doctoranda**

Rocio Polvillo Hernández

**Directores de Tesis**

Dr. Armando Reyes Engel

Dr. Jose Luis Royo Sanchez-Palencia



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTORA: Rocío Polvillo Hernández

 <http://orcid.org/0000-0002-9159-9228>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

Dña **Rocío Polvillo Hernandez**, estudiante del programa de doctorado en Psicología de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: Análisis de las bases genéticas de los estados de ánimo

Realizada bajo la tutorización del Dr. Luis Javier Santfín Nuñez y dirección del Dr. Armando Reyes Engel y Jose Luis Royo Sanchez-Palencia

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a    de    de

<small>Fecha: 2025.07.02 14:02:44 +0200</small>	Fdo.: Tutor





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Dr. Luis Javier Santín Núñez**  
Catedrático de Psicobiología

Dpto. Psicobiología y Metodología de las CC.  
Facultad de Psicología y Logopedia.  
Universidad de Málaga.  
Campus de Teatinos s/n.  
Málaga, 29071. Spain.  
Tel: +34 952-131090  
e-mail: [luis@uma.es](mailto:luis@uma.es)

#### **INFORME DEL TUTOR DE TESIS DOCTORAL:**

En mi calidad de tutor de la tesis doctoral titulada “*Análisis de las bases genéticas de los estados de ánimo*”, realizada por la doctoranda Doña Rocío Polvillo Hernández, informo que el trabajo ha sido desarrollado conforme a los objetivos y requisitos establecidos por el Programa de Doctorado en Psicología de la Universidad de Málaga.

Durante el desarrollo de la tesis, la doctoranda ha demostrado una excelente capacidad investigadora, así como un elevado nivel de compromiso, autonomía y rigurosidad científica. La investigación llevada a cabo presenta una fundamentación teórica sólida, una metodología adecuada y una exposición clara y coherente de los resultados, que constituyen una aportación original y relevante en el ámbito de la psicobiología y la genética del comportamiento.

Asimismo, la doctoranda ha cumplido satisfactoriamente con las actividades formativas del programa de doctorado, incluyendo publicaciones científicas, participación en congresos y estancias de investigación, lo que evidencia su preparación para el ejercicio de la actividad investigadora de alto nivel.

En virtud de lo anterior, considero que la tesis doctoral cumple con los requisitos académicos y científicos exigidos por la normativa vigente y, por tanto, **autorizo su presentación y defensa pública.**

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente informe en Málaga, a 26 de junio de 2025.

Dr. Luis Javier Santín Núñez





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Departamento de Especialidades  
Quirúrgicas,

Bioquímica e Inmunología

FACULTAD DE MEDICINA

**D. ARMANDO REYES ENGEL**

Catedrático de Universidad de Bioquímica y Biología Molecular

**D. JOSÉ LUIS ROYO SÁNCHEZ-PALENCIA**

Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular

**CERTIFICAN**

que la Tesis Doctoral que presenta Doña Rocío Polvillo Hernandez, licenciada en Biología, ha sido realizada bajo su dirección, con el título " Análisis de las bases genéticas de los estados de ánimo" para su lectura y defensa ante el Tribunal designado por la Comisión de Posgrado de la Universidad de Málaga. Una vez redactado el trabajo, ha sido revisado encontrándose conforme para ser defendido y aspirar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, se expide el presente certificado en Málaga,

Armando Reyes Engel

José Luis Royo Sánchez-Palencia



*“La ciencia y la vida cotidiana no pueden y no deben estar separadas”*

Rosalind Franklin

*“Un país sin investigación es un país sin desarrollo.”*

Margarita Salas

***Dedicado a Lucía y Marina.***

## Agradecimientos

Al finalizar esta tesis, quisiera expresar mi reconocimiento y cariño a todas las personas que, de una forma u otra, me han acompañado e hicieron posible este logro.

A mis directores de tesis Armando y José Luis, cuya guía y conocimientos han sido fundamentales para la realización de este trabajo. Su paciencia, exigencia y entusiasmo me han motivado a superar cada obstáculo.

A mis compañeros del CABD, gracias por escucharme, por acompañarme en los largos días de experimentos, y por recordarme que reír es importante. Y a mis compañeros del departamento de la Facultad de Medicina, quiero destacar Irene: gracias por tu alegría, por iniciar esta línea de trabajo tan interesante y por tu generosidad a lo largo de estos años.

A mis padres, Manolo y María Gracia, por su amor incondicional y por su apoyo constante en cada paso de mi camino.

A mis hermanos, Silvia y Bruno, gracias por estar ahí en los momentos difíciles, por alegrarse con mis éxitos.

A Jose, quien me ha dado el soporte emocional en los momentos en que más lo necesitaba. Gracias por tu paciencia infinita, por creer en mí. Tu amor y comprensión han sido mi refugio en los días complicados y mi alegría en los días de éxito.

A mis amigos, los de siempre y los que he encontrado en este camino. Gracias por escuchar y acompañarme, por estar presentes incluso en la distancia.

Por último, a mis niñas, Lucía y Marina, vosotras me hacéis recordar lo realmente importante y me dais la fuerza que necesito para seguir adelante.

A todos vosotros, gracias por ser parte de esta historia. Esta tesis no habría sido posible, por eso también es vuestra.

Málaga, 2025

# Índice

Agradecimientos.....	6
Lista de abreviaturas .....	8
Índice de tablas y figuras.....	9
Introducción.....	10
Genética de los estados de ánimo: una perspectiva histórica.....	10
La importancia del diseño en los estudios genéticos .....	12
Avances en la genómica y la investigación de los estados de ánimo .....	18
Neurociencia y los estados de ánimo.....	19
Sistema de Neurotransmisión.....	20
Sistemas de Neurotransmisión Glutamatérgica y GABAérgica: .....	20
Sistema de Neurotransmisión Dopaminérgica .....	20
Sistemas de Neurotransmisión Serotoninérgica y Noradrenérgica .....	21
Sistema de Neurotransmisión Endocannabinoide .....	24
El papel del triptófano.....	25
Sistemas de cuantificación de los estados de ánimo en población general .....	26
Hipótesis de trabajo.....	29
Objetivos .....	29
Materiales y Métodos .....	30
Participantes en el estudio .....	30
Test de POMS.....	30
Test de Goldberg.....	31
Análisis genotípicos.....	31
Análisis estadístico .....	33
Resultados y Discusión .....	34
Análisis de los datos genéticos y cuestionarios obtenidos .....	34
Análisis independiente del papel de la genética sobre los estados de ánimo en población española.....	37
Meta-análisis del papel de la genética en los estados de ánimos de la población.....	43
Farmacogenómica del suplemento de triptófano en población general sana.....	47
Conclusiones.....	56
Referencias .....	57
Anexos .....	60

## Lista de abreviaturas

5HT: Serotonina

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GHQ-28: Test de Goldberg en su versión de 28 preguntas.

GWAS: Estudios de asociación del genoma completo (*Genome-wide association screen*)

HWE: Equilibrio de Hardy-Weinberg

IBD: Idéntico por consanguinidad o descendencia (*identical by descent*)

IBS: Idéntico por fenotipo o *identical by state*

IMC: Índice de masa corporal

ISRS: Inhibidores de la recaptación de serotonina

MAF: Frecuencia del alelo menor

Mt: genotipo mutante

POMS: Perfil de estado de ánimo (*Profile of mood state*)

PRS: Evaluaciones poligénicas de riesgo o *polygenic risk scores*.

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

Trp: Triptófano

Wt: Genotipo silvestre o *wild type*

# Índice de tablas y figuras

Figura 1. Los rasgos cuantitativos complejos pueden explicarse mediante leyes mendelianas considerando la naturaleza poligénica.

Figura 2. Heterogeneidad de locus versus alélica.

Figura 3. Desarrollo de las interacciones Gen-Ambiente.

Figura 4. Metabolismo de las monoaminas.

Figura 5. Estructura química del Trp y de la serotonina

Figura 6. Captura de pantalla representativa de los gráficos de dispersión obtenidos por el Taqman Genotyper software

Figura 7. Análisis previo de las muestras y el *call ratio* obtenido mediante los *arrays* de Taqman

Figura 8. Diagrama del estudio de farmacogenómica del Trp

Figura 9. Análisis de expresión del gen MAOB dependiendo del tejido (A) y del genotipo para la variante rs3027452 (B).

Tabla 1. Polimorfismos de un solo nucleótido analizados en este estudio.

Tabla 2. Análisis general de los genotipos obtenidos

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las variables no genéticas registradas (n=256)

Tabla 4. Descripción de las variables POMS y GHQ-28 en la población de estudio

Tabla 5. Correlación entre las distintas variables genotípicas y las subescalas del test de Goldberg

Tabla 6. Análisis multivariante del test de Goldberg ajustado por sexo y edad del marcador del gen MAOB.

Tabla 7. Correlación entre las distintas variables genotípicas y las subescalas del test de POMS

Tabla 8 Análisis multivariante del test de POMS ajustado por sexo y edad del marcador del gen MAOB.

Tabla 9. Análisis de las variables incluidas en el meta-análisis

Tabla 10. Meta-análisis de los datos obtenidos en los dos procesos de *sampling*

Tabla 11. Regresiones lineales ajustadas por sexo y edad.

Tabla 12. Interdependencia de las distintas subescalas medidas

Tabla 13. Correlación entre los niveles basales y el efecto de la suplementación con Trp.

Tabla 14. Efecto del genotipo entre el incremento de medida tras la suplementación con Trp

Tabla 15. Análisis de eQTL del *locus MAOB*

## Introducción

### Genética de los estados de ánimo: una perspectiva histórica

Los estados de ánimo son una parte intrínseca de la experiencia humana, ya que influyen en nuestras percepciones, emociones y comportamientos cotidianos. Desde la euforia de la felicidad hasta la melancolía de la tristeza, los estados de ánimo son una respuesta compleja y multifacética a las experiencias y circunstancias de la vida. A lo largo de la historia, pensadores y científicos han tratado de comprender la naturaleza de los estados de ánimo y las influencias que los moldean. En este contexto, la genética ha surgido como un campo crucial para descifrar las bases subyacentes de la personalidad en general, y de los estados de ánimo en particular (Sanchez-Roige S, 2018).

La idea de que los estados de ánimo pueden tener una base genética no es nueva. Los estudios familiares realizados entre gemelos han proporcionado evidencia convincente de que los genes juegan un papel significativo en la susceptibilidad a los trastornos del estado de ánimo, como la depresión y el trastorno bipolar. A medida que avanzamos en la era de la genómica y la neurociencia, nuestro entendimiento de cómo los genes influyen en los estados de ánimo ha avanzado significativamente. Esta introducción explorará las bases genéticas de los estados de ánimo, examinando la evidencia científica acumulada y las investigaciones que arrojan luz sobre este campo tan fascinante.

En el pasado, la genética de los estados de ánimo se estudiaba principalmente a través de investigaciones familiares y gemelares. Dos hermanos gemelos tienen idénticos genomas, mientras que los mellizos, al igual que dos hermanos no mellizos o los padres con sus hijos, comparten un 50% de su ADN. Con estos datos en mente, los estudios psicológicos observaban la concordancia de los trastornos del estado de ánimo en familias, y comparan los datos obtenidos entre gemelos idénticos *versus* mellizos, lo que proporcionaba una estimación inicial de la heredabilidad de los estados de ánimo.

Un estudio fundamental que respalda esta perspectiva histórica es el trabajo pionero de McGuffin y cols en 1996, que examinó la heredabilidad de la depresión calculándola en base a la concordancia entre gemelos y mellizos. En este estudio, los

gemelos mostraron una concordancia mucho mayor de depresión que los mellizos. Esto sugirió que la carga genética de la vulnerabilidad a la depresión rondaba entre el 48 y el 75%. En décadas más recientes, distintas iniciativas han intentado señalar qué variantes en el ADN son las que sustentan esa carga genética. De esta manera, los estudios familiares se han ido dejando atrás en post de los estudios genéticos de casos y controles. Además, el avance en las tecnologías de secuenciación del ADN y el surgimiento de grandes bases de datos han permitido a los investigadores identificar genes específicos asociados con los estados de ánimo y sus trastornos. Un ejemplo notable es el gen *SERT*, que codifica el transportador de serotonina. Variantes de este gen han sido implicadas en la susceptibilidad a la depresión y la ansiedad. La serotonina como ya veremos en una sección posterior, es un neurotransmisor crucial para la regulación del estado de ánimo, y las variaciones en el gen *SERT* pueden afectar al estado de ánimo de una persona (Stahl SM y cols, 2013). Otros genes asociados con los estados de ánimo son, por ejemplo, el gen *BDNF*, que codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro, que ha sido relacionado con la resiliencia y la respuesta al estrés; el gen *DISC1* que codifica una proteína con múltiples motivos enrollados y participa en el crecimiento de neuritas y el desarrollo cortical, y que se ha relacionado con el trastorno bipolar y la esquizofrenia; o el gen *IL1* que codifica para la interleuquina-1, entre otros.

También se han investigado cómo el ambiente interactúa, modula, o condiciona la acción de los distintos genes para influir en los estados de ánimo. Este campo de estudio se conoce como epigenética y examina cómo factores ambientales tales como el estrés, la nutrición y las experiencias de vida, pueden activar o desactivar genes específicos. Estos cambios epigenéticos pueden tener un impacto significativo en los estados de ánimo y pueden ser heredados por las generaciones futuras. Un ejemplo de cómo la epigenética influye en los estados de ánimo es el estudio de los efectos del estrés temprano en la vida. Investigaciones han demostrado que el estrés severo durante la infancia puede llevar a cambios epigenéticos en genes relacionados con la regulación del estrés, como el gen *NR3C1*, que codifica el receptor de glucocorticoides. Estos cambios pueden predisponer a una persona a la depresión y la ansiedad más adelante en la vida (Chmielewska N, y cols 2019).

La perspectiva histórica de la carga genética de los estados de ánimo también debe considerar las implicaciones éticas y sociales de estos descubrimientos. A medida que nuestro entendimiento de la genética y los estados de ánimo avanza, surgen preguntas sobre el uso de esta información. ¿Debería la información genética ser utilizada para predecir el riesgo de trastornos del estado de ánimo? ¿Qué impacto tendría esto en la privacidad y los derechos individuales? Además, es crucial abordar el potencial de estigmatización y discriminación que podría surgir del conocimiento de predisposiciones genéticas a los trastornos del estado de ánimo.

En definitiva, los estados de ánimo son un aspecto fundamental de la experiencia humana, y la genética juega un papel crucial en su regulación. Hasta ahora hemos avanzado significativamente en nuestra comprensión de cómo nuestro acervo genético condiciona nuestro metabolismo y de esta forma, influye en nuestro estado de ánimo. Sin embargo, existen aún preguntas que responder, y es la razón por la cual grupos de investigación en genética humana de todo el mundo siguen desgranando las piezas del puzle.

### La importancia del diseño en los estudios genéticos

El principal objetivo que conduce a la realización de un estudio genético de cualquier carácter complejo es la identificación de las bases moleculares de esta cualidad. Sin embargo, no debemos olvidar que esta contribución podrá, en su conjunto, explicar un porcentaje de la varianza que no excederá la heredabilidad de este carácter. Genética y ambiente, así como su variable de interacción, explican en distintas proporciones cualquier carácter complejo. En el caso de los estados de ánimo, determinar con exactitud la base genética es técnicamente desafiante y requiere biología molecular compleja.

A principios de la década de 1920, Sir Ronald Fisher demostró que un rasgo cuantitativo complejo podría explicarse por la herencia mendeliana si varios genes afectan el rasgo (Fisher R.A., 1919). Un solo *locus* con dos alelos da como resultado tres genotipos. Suponiendo una relación simple en la que los efectos alélicos son aditivos, los tres genotipos producen tres fenotipos (Figura 1). Para rasgos cualitativos como en los estudiados por Mendel, los efectos alélicos mostraron una forma

dominante de penetrancia completa, y por lo tanto, sólo se observaron dos fenotipos. Suponiendo efectos aditivos, dos *loci* generarían nueve genotipos y cinco fenotipos, y tres *loci* generarían 27 genotipos y siete fenotipos (Plomin R, y cols 2009). Siguiendo este razonamiento, los rasgos cuantitativos complejos con un componente genético significativo tienen un carácter de naturaleza poligénica.

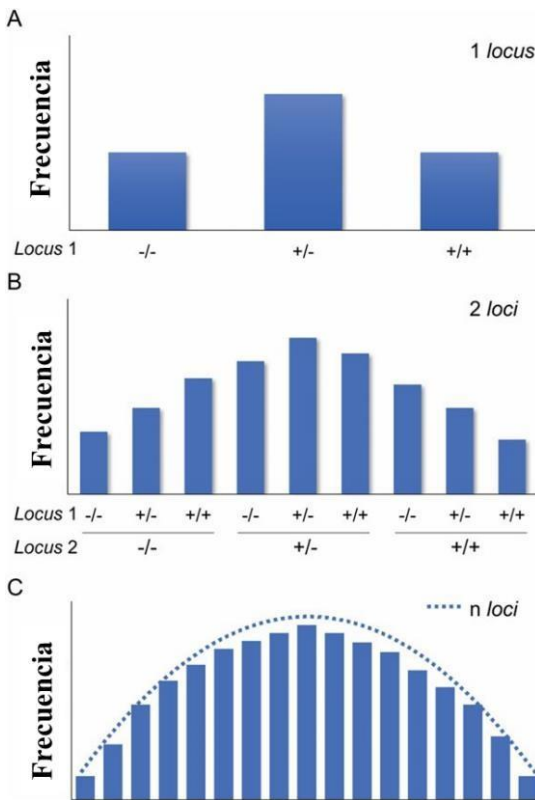


Fig. 1. Los rasgos cuantitativos complejos pueden explicarse mediante leyes mendelianas considerando la naturaleza poligénica. A) Un *locus*, B) Dos *loci*, C) *n-loci*

El objetivo de los estudios de asociación genética es la identificación de variantes genéticas implicadas en la aparición de estos rasgos. El diseño detrás de estos enfoques se basa en la mayor frecuencia de las variantes causativas en grupos de individuos afectados en comparación con grupos de individuos que no muestran el rasgo (el grupo control o no afectado). Es lo que se conoce como identidad **por estado** (IBS o

*identical by state*) eso es, que los sujetos que presentan un fenotipo determinado, lo hacen por el hecho de compartir un determinado fondo genético. Esto tiene una implicación muy relevante en el diseño experimental, así, en estos estudios debemos excluir cualquier relación de consanguinidad, ya que entre individuos de la misma familia se comparten alelos por el hecho de ser parientes, es decir, serían **idénticos por descendencia** (IBD o *identical by descent*). Por lo tanto, en una comparativa de un grupo de casos *versus* controles, es muy importante establecer estrictos criterios de selección que nos permitan definir claramente qué individuos deben ser considerados en cada grupo. También es importante tener en cuenta de antemano otras variables que podrían afectar al resultado de las asociaciones, tales como, edad, género, o el fondo étnico, y estudiar su distribución entre casos y controles para evitar

así un sesgo en los resultados. Por lo tanto, la endogamia debe ser controlada y aquellos individuos con relaciones familiares deben ser excluidos.

El fenotipo en estudio puede, sin embargo, ser la consecuencia independiente de cambios genéticos en múltiples *loci* (Figura 2). Esto se conoce como **heterogeneidad de locus** y puede comprometer el poder estadístico de nuestro estudio, ya que sólo una pequeña proporción de nuestros casos mostrarán el genotipo mutante. La retinosis pigmentaria por ejemplo se puede producir por mutaciones en más de 80 genes distintos. A su vez, cada *locus* puede tener más de un alelo mutante, lo que se conoce como **heterogeneidad alélica**, y cada alelo mutante puede encontrarse en un haplotipo diferente. El ejemplo más clásico es el gen *CFTR* donde se han descrito más de 1500 variantes asociadas a la fibrosis quística. En este caso podríamos encontraríamos un enriquecimiento de los alelos que capturan cada haplotipo mutante en una subserie de casos. En estas situaciones, se requiere un gran tamaño muestral para aumentar el poder estadístico y detectar los distintos alelos mutantes.

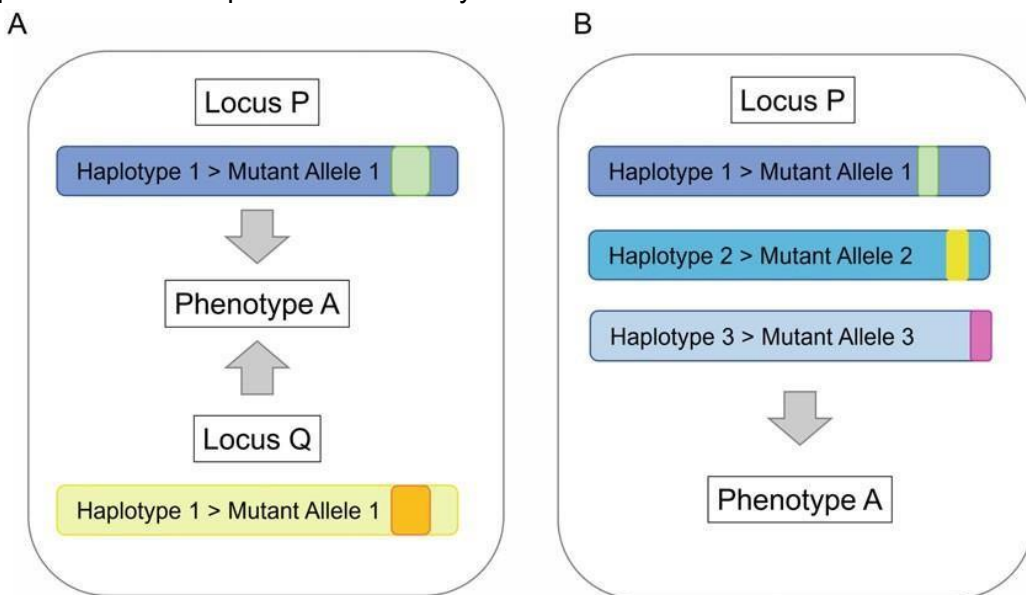


Fig. 2 Heterogeneidad de *locus* versus alélica. El panel (A) refleja la heterogeneidad genética, donde los alelos mutantes influyen en la aparición del fenotipo estudiado. El panel (B) muestra un caso típico de heterogeneidad alélica, donde diferentes haplotipos portan diferentes mutaciones (en verde, rojo y rosa).

Otro punto importante en los estudios de asociación genética es el número de individuos que debe ser incluido en el análisis. Siempre que se realiza una comparación genética entre dos poblaciones, podemos encontrar una diferencia

estadísticamente significativa ( $p\text{-valor} \leq \alpha$  umbral) o no ( $p\text{-valor} > \alpha$ ). En el último caso, debemos considerar la posibilidad de estar frente a un falso resultado negativo dado un bajo **poder estadístico**, también conocido como error tipo II. Para tener un buen diseño experimental, se recomienda calcular *a priori* el poder estadístico para contribuir a seleccionar el número adecuado de individuos a incluir. Se pueden utilizar algunas herramientas sencillas para este propósito como la hoja de cálculo Episheet. (Rothman K., 2015). Intuitivamente, podemos suponer que cuanto mayor sea el tamaño de la muestra, mayor sea la ratio casos/control, más alto sea el valor  $\alpha$ , mayor será la sensibilidad de nuestro estudio. Sin embargo, debemos resaltar que la frecuencia alélica también es un parámetro a tener en cuenta en los estudios de poder estadístico, ya que mientras mayor sea la frecuencia alélica del alelo mutante, mayor será el poder del estudio. Esta es una de las razones que sustenta el uso de variantes comunes de tipo SNP (polimorfismos de un solo nucleótido) en nuestros estudios. Generalmente se asume como valor de poder estadístico (o beta) tener un 80% de capacidad de detección. En lo que respecta a los estudios de poder estadístico para variables cuantitativas, el abordaje es similar, aunque con un desarrollo matemático más complejo al intervenir la variable “dispersión de los datos” en las ecuaciones.

De todas las variantes que a lo largo de los años se han hallado en el genoma, ni mucho menos todas van a tener un impacto funcional que afecte a la expresión de una proteína o a su actividad enzimática. Se han propuesto distintos enfoques bioinformáticos para seleccionar, para su análisis, sólo aquellos marcadores genéticos con una mayor probabilidad de ser funcionales. Sin embargo, desde la genética y la epidemiología existe otro tipo de enfoque. El principio básico es que cuando durante la evolución apareció una variante funcional, ésta se lo hizo sobre un haplotipo particular y no otro. Con el paso de los siglos, los acontecimientos meióticos sometieron a ese particular cromosoma a una serie de eventos de recombinación que dividirían la información original en bloques de ligamiento. Hoy día, una sobrerrepresentación de una determinada variante genética en un grupo de individuos en estudio indica que en el mismo haplotipo existe una variante funcional, y ésta, la mutación causal, es la que explica nuestro fenotipo.

Dependiendo de la estrategia del proyecto, del componente genético del fenotipo en estudio y, obviamente, del presupuesto disponible, los investigadores pueden optar

por realizar un enfoque de gen candidato o un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS). Los estudios de genes candidatos se pueden diseñar siguiendo dos estrategias diferentes: El primero como dijimos al principio, centra el análisis en la evaluación bioinformática de las variantes genéticas de una región, asignando como una u otra como “potencialmente funcional”. El segundo abordaje implica la selección de SNPs marcadores o “**tagSNPs**”. Esta es una selección de variantes genéticas que capturan la diversidad haplotípica descrita en la población. Usando en el primer enfoque, podemos obtener resultados significativos con relativamente pequeño tamaño muestral; sin embargo, si la variante funcional es desconocida o esta presente en otro haplotipo, nuestro resultado será negativo incluso aunque el gen en estudio esté realmente muy involucrado en el fenotipo de estudio. En el contrario, usar tagSNPs generalmente requiere más pacientes y controles, pero la ventaja es que de esta manera analizamos por completo la diversidad haplotípica que afecta al *locus* de interés, por lo que, si existe alguna variante relacionada con el fenotipo, seremos capaces de detectarlo. El exponente más alto de esta estrategia es GWAS. La mayor característica de estos estudios es que se consideran “**libres de hipótesis**”. En otras palabras, no existe una suposición previa sobre la relación de un gen con el fenotipo estudiado. Los GWAS involucran SNPs repartidos por todo genoma, en una densidad que ronda cientos de miles a millones de variantes en cada sujeto de estudio. Por tanto, podemos asegurar que una alta proporción de los haplotipos es capturada con estos *arrays*. El mayor hándicap de este abordaje es que dado la cantidad de variantes ensayadas, el número de falsos positivos es enorme (error tipo I). Una estrategia común es utilizar valores p más estrictos, por lo que podemos ver fácilmente valores de  $\alpha = 10E-6$  en este tipo de trabajos. La consecuencia es que esto aumenta el número de resultados falsos negativos. Por lo tanto, la estrategia común implica un GWAS inicial, la selección de un conjunto de mejores candidatos y un estudio de replicación en un grupo independiente de pacientes y controles. Todas estas marcas este tipo de estudio caro y de larga duración.

Los pasos iniciales del análisis de estos datos genéticos implican el control de calidad de los genotipos. Rutinariamente, los marcadores de ADN con una tasa de llamada de genotipado por debajo del 90% están excluidos. De manera similar, las muestras a las que les han fallado > 20% de los marcadores se descartan por poco fiables. Además, dependiendo del tamaño de la cohorte, se recomienda incluir entre un 3- 5%

de muestras duplicadas, normalmente al final de las placas de pocillos. Esto permitirá detectar posibles errores de genotipado. Es comúnmente aceptado un límite mínimo de concordancia por encima del 95%. El siguiente paso en el control de calidad será probar el Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) (Hardy GH, 1908; Weinberg W, 1908). Si la distribución genotípica está de acuerdo con HWE, especialmente en controles, podríamos suponer que no hemos introducido sesgo en su proceso de selección. Además, el HWE es un adicional control del trabajo de genotipado ya que se produce una desviación de este equilibrio podría estar indicando una contaminación cruzada de muestras de ADN o un problema en el diseño de genotipado. Estas suposiciones son aplicables al grupo de control, ya que una desviación del HWE exclusivamente encontrado entre los casos podría indicar un alto efecto de la genética variante en el rasgo complejo analizado. Los estudios de asociación genética se basan en la comparación de la distribución genotípica entre casos y controles. Esto nos permite saber si una variante genética es más representada en un grupo y, por lo tanto, si está asociada con la presencia del rasgo analizado. Cualquiera que sea la herramienta informática para hacer las comparaciones debemos realizarlas asumiendo un comportamiento recesivo, dominante y modelos codominantes de herencia para determinar el modelo genético que mejor se ajusta.

La aparición de resultados falsos positivos en los estudios de asociación genética es un problema inherente a su diseño. Hay dos formas posibles de limitar el efecto de este problema: aplicación de múltiples correcciones de prueba para los valores de  $p$  obtenidos y/o realizar una validación del resultado en una muestra poblacional diferente. En realidad, es bastante común aplicar ambas estrategias si el número de variantes genéticas evaluadas es muy grande. Alternativamente, es posible hacer una selección aleatoria de grupos y determinar si la diferencia observada es consistente en ambas subseries y con idéntico efecto genético. Además, debemos tener en cuenta que una interacción entre diferentes variantes genéticas –epistasia- podría estar vinculada a la aparición de rasgos complejos. Por ello, los modelos más recientes incluyen lo que se conoce como PRS (*polygenic risk scores*) o evaluaciones poligénicas de riesgo donde un conjunto de genotipos de distintos *loci* se aúna para ganar valor predictivo positivo en nuestro estudio (Torkamani A y cols, 2018).

## Avances en la genómica y la investigación de los estados de ánimo

Si bien los estudios familiares proporcionaron una evidencia inicial de una carga genética para los estados de ánimo, los avances tecnológicos en la genómica han llevado a investigaciones más sofisticadas y hoy conocemos parte de las distintas piezas que forman este gran rompecabezas. Uno de los hitos más significativos en este campo fue la identificación de variantes genéticas asociadas con trastornos del estado de ánimo a través de estudios de asociación GWAS. Uno de estos estudios más completos enfocó el problema de la depresión. Dirigido por Howard y colaboradores (2019), identificó varias variantes genéticas no descritas que se asociaban con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Estas variantes se encuentran en genes relacionados con la función cerebral, y la respuesta al estrés, aunque también genes relacionados con el apetito y el sistema inmune. Este estudio no solo profundizó en la idea de una base genética para la depresión, sino que también proporcionó una visión más amplia de los mecanismos biológicos subyacentes. Si bien los avances en la genómica han brindado información valiosa sobre las bases genéticas de los estados de ánimo, es importante recordar que la genética no es contemplada como un factor determinante de nuestro bienestar emocional, sino que genera un sustrato sobre el que las vivencias pueden desencadenar una respuesta psicológica que, en determinadas condiciones, puede considerarse patológica. Las interacciones entre los genes y el ambiente desempeñan un papel crucial en la determinación de los estados de ánimo y la susceptibilidad a los trastornos del estado de ánimo.

En un estudio que puede catalogarse ya de un clásico, Duncan y Keller (2011) enfatizan la importancia de investigar las interacciones gen-ambiente, de nuevo, en el contexto de la depresión mayor. Estas interacciones pueden modificar la expresión de genes relacionados con los estados de ánimo y aumentar o disminuir la vulnerabilidad a la enfermedad. La idea es que un individuo con una variante genética de riesgo puede no desarrollar depresión si experimenta un entorno de apoyo y baja adversidad, mientras que otro individuo con la misma variante genética puede ser más propenso a la depresión en un entorno estresante.

## Neurociencia y los estados de ánimo

La investigación genética de los últimos 20 años se ha complementado con los avances en neurociencia arrojado luz sobre cómo las variantes interindividuales pueden influir en nuestro metabolismo, el funcionamiento del sistema nervioso central y en definitiva nuestros estados de ánimo. Este tipo de investigaciones aúna distintas técnicas, desde la bioquímica, pasando desde la electrofisiología hasta la neuroimagen, donde se han revelado diferencias en la estructura y la función cerebral entre individuos con trastornos del estado de ánimo y aquellos sin ellos.

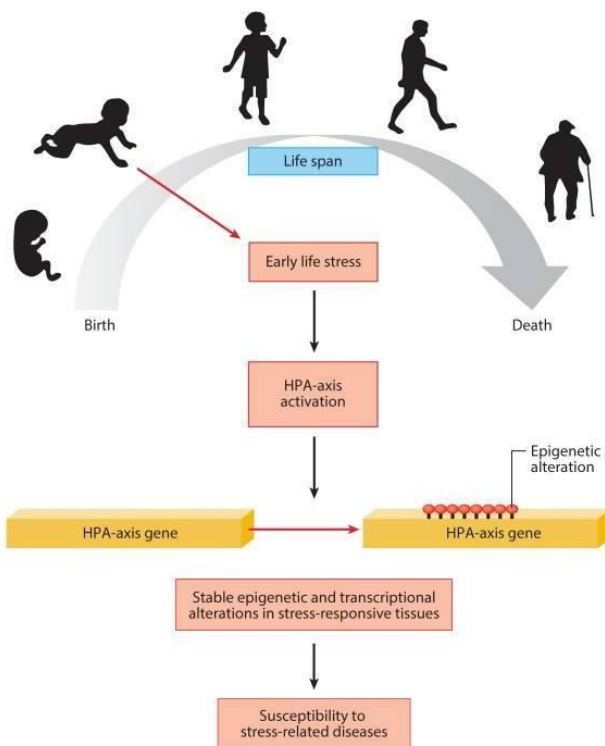


Fig. 3. Desarrollo de las interacciones Gen-Ambiente. Hay ventanas de desarrollo en las que el trauma y el estrés tienen una influencia particular en la señalización epigenética, propagando así los efectos a lo largo de la vida de un individuo.  $G \times E$ , Interacción Gen-Ambiente; HPA, hipotálamico-pituitario-suprarrenal

Una revisión de Sharma y Powers (2016) señalaron que las variantes genéticas pueden influir en la respuesta del cerebro al estrés y a las experiencias emocionales, lo que a su vez afecta la vulnerabilidad a los desórdenes relacionados con la ansiedad. Esta interconexión entre genética y neurociencia tiene según los autores un eje especialmente relevante que es el que afecta a la expresión génica en los tejidos hipotálamo-pituitaria y glándulas suprarrenales, y donde la respuesta a los picos de cortisol durante las etapas tempranas de la vida puede dejar una marca epigenética que condicione la respuesta en edades adultas (Figura 3). En resumen, la genética

de los estados de ánimo es un campo en constante evolución que ha proporcionado evidencia sólida de que los genes desempeñan un papel importante en la susceptibilidad a los trastornos del estado de ánimo y en la variabilidad emocional en

la población. Desde los primeros estudios entre gemelos hasta los avances en la genómica y la neurociencia, la investigación continúa arrojando luz sobre cómo nuestros genes pueden influir en nuestros estados de ánimo y emociones.

A medida que avanzamos en la era de la medicina de precisión, es posible que se desarrollen enfoques terapéuticos más personalizados para abordar los trastornos del estado de ánimo, aprovechando nuestro conocimiento creciente de la genética y la neurociencia. En última instancia, esta investigación tiene el potencial de mejorar la calidad de vida de las personas que luchan con trastornos del estado de ánimo y de arrojar luz sobre la compleja interacción entre nuestra biología y nuestra experiencia emocional.

### Sistema de Neurotransmisión:

Los sistemas de neurotransmisión son fundamentales para la comunicación entre las células nerviosas en el sistema nervioso y desempeñan un papel crucial en una amplia variedad de funciones corporales y cognitivas. Los neurotransmisores químicos son moléculas especializadas que transmiten señales entre las neuronas vía sinapsis (Figura 4). Algunos de los más estudiados incluyen la serotonina (o 5HT), la dopamina, el glutamato, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la noradrenalina. Cada uno de estos neurotransmisores desempeña un papel único en la regulación de las funciones del sistema nervioso central y periférico (Kandel ER, 2013).

### Sistemas de Neurotransmisión Glutamatérgica y GABAérgica:

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más prevalente en el cerebro y desempeña un papel fundamental en la transmisión de señales nerviosas. Participa en procesos como la memoria, el aprendizaje y la plasticidad sináptica. Por otro lado, el GABA es el neurotransmisor inhibitorio más común en el sistema nervioso central y es esencial para mantener el equilibrio entre la excitación y la inhibición neuronal. Juega un papel crítico en la regulación de la ansiedad, el sueño y la relajación (Olsen y Sieghart, 2008).

### Sistema de Neurotransmisión Dopaminérgica:

La dopamina es un neurotransmisor clave en el sistema de recompensa y desempeña un papel esencial en la regulación del estado de ánimo, la motivación y el control

motor. Las disfunciones en este sistema pueden estar relacionadas con trastornos como la esquizofrenia y el trastorno del déficit de atención e hiperactividad (Wise RA, 2004).

### Sistemas de Neurotransmisión Serotoninérgica y Noradrenérgica

La serotonina es un neurotransmisor típicamente implicado en la regulación del estado de ánimo, el sueño y la regulación del apetito. Los medicamentos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, actúan en este sistema (Olivier y Van Oorschot, 2005). Por otro lado, la noradrenalina o norepinefrina,

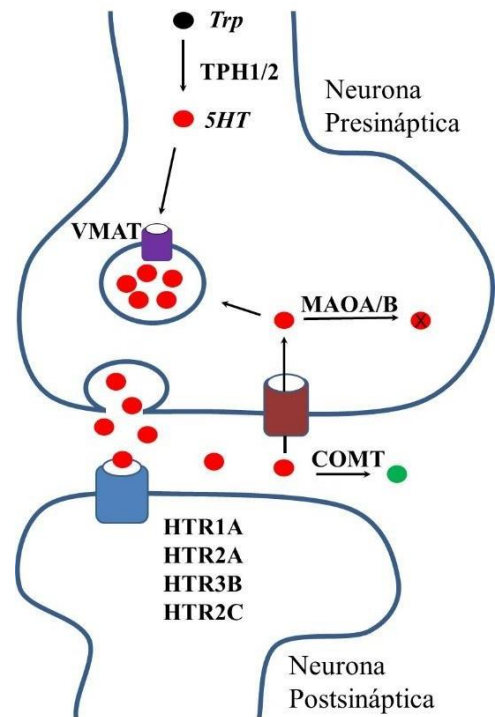


Fig. 4 Metabolismo de las monoaminas.

desempeña un papel importante en la respuesta al estrés, la vigilancia y la regulación de la presión arterial. El sistema noradrenérgico es objetivo de medicamentos para tratar la hipertensión, pero también se encuentran indicados para tratar trastornos como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Sara SJ, 2009). Dado el papel de esta ruta, vamos a resaltar el papel de ciertos genes, que codifican para distintas enzimas relevantes para nuestro estudio (Figura 4). En primer lugar, tenemos el gen que codifica para la tiroxina hidroxilasa (*TPH1/2*), la cual convierte el triptófano en 5HT (5-hidroxitriptamina) o serotonina. Esta se almacena en vesículas del botón presináptico mediante la acción de un transportador codificado por los genes *SLC18A1/2* también llamados *VMAT1/2*. En respuesta a una despolarización de la neurona presináptica, las vesículas se fusionan con la membrana plasmática liberando la serotonina, que puede encontrar un receptor en la neurona postsináptica, como por ejemplo el codificado por el gen *HTR1A*, también llamado 5-HT1A. Se trata de un receptor acoplado a proteína G para la serotonina. La unión del ligando provoca un cambio en la neurona postsináptica que desencadena la señalización y modula la actividad del adenilato ciclasa. Los miembros de la familia beta-arrestina inhiben la

señalización a través de proteínas G y median la activación de vías de señalización alternativas. La inhibición de la actividad adenilato ciclasa y activa un sistema de segundo mensajero fosfatidilinositol-calcio que regula la liberación de iones  $\text{Ca}^{2+}$  de las reservas intracelulares. Desempeña un papel en la regulación del metabolismo de la dopamina y la serotonina. Desempeña un papel en la respuesta a estímulos ansiogénicos, y regula el estado de ánimo, la cognición, el sueño, el apetito y la conducta sexual. También existen otros posibles receptores, como el codificado por el gen **HTR2A**, otro receptor acoplado a proteína G para la serotonina (Stam NJ, 1992). También funciona como receptor de diversas drogas y sustancias psicoactivas, como mezcalina, psilocibina, 1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil)-2-aminopropano y dietilamida del ácido lisérgico (Wacker D y cols, 2017). La unión del ligando provoca un cambio de conformación que desencadena la señalización a través de proteínas de unión a proteínas G y modula la actividad de los efectores posteriores. La señalización activa la fosfolipasa C y un sistema de segundo mensajero fosfatidilinositol-calcio que modula la actividad del fosfatidilinositol 3-quinasa y promueve la liberación de iones  $\text{Ca}^{2+}$  afectando la percepción, la cognición y el estado de ánimo. Desempeña un papel en la regulación del comportamiento, incluidas las respuestas a situaciones ansiogénicas y sustancias psicoactivas. Desempeña un papel en la contracción del músculo liso intestinal y puede desempeñar un papel en la vasoconstricción arterial. A nivel fisiológico, se ha asociado a la regulación del aprendizaje, la memoria, la cognición y la emoción y se encuentra principalmente en los receptores postsinápticos de la corteza cerebral y el hipocampo, donde modula la liberación de otros neurotransmisores, como el glutamato y el GABA. La familia de los receptores de serotonina es muy amplia, y engloba otros como el codificado por el receptor **HTR2C**, el cual se ha asociado a la regulación del apetito, la saciedad y el comportamiento social. La desregulación de este receptor se ha asociado a obesidad, la anorexia nerviosa y los trastornos del espectro autista. Por último, tenemos otro receptor de esta familia, codificado por el gen **HTR3B**, que también pertenece a la superfamilia de receptores de canales iónicos activados por ligando. Este receptor provoca respuestas rápidas y despolarizantes en las neuronas después de la activación. No es funcional como un complejo homomérico, pero un complejo pentaheteromérico con la subunidad A (**HTR3A**) muestra todas las características funcionales de este receptor. el gen **HTR3B**. El receptor HTR3B por su parte, se ha

vinculado con cinetosis y dependencia de heroína. Su papel fisiológico se ha asociado a los fenómenos de la náusea y el vómito, ya que modula la liberación de otros neurotransmisores, como el glutamato y el GABA.

El exceso de neurotransmisores en el espacio sináptico, es eliminado bien por receptores desde la célula presináptica, o bien degradado por enzimas como la codificada por el gen **COMT**, o catecol-O-metiltransferasa, que cataliza la transferencia de un grupo metilo de la S-adenosilmetionina a catecolaminas, incluidos los neurotransmisores dopamina, epinefrina y norepinefrina. Esta O-metilación da como resultado una de las principales vías de degradación de los transmisores de catecolaminas. Además de su papel en el metabolismo de sustancias endógenas, la COMT es importante en el metabolismo de los catecoles utilizados en el tratamiento de la hipertensión, el asma y la enfermedad de Parkinson. La COMT se encuentra en dos formas en los tejidos, una forma soluble (S-COMT) y una forma unida a membrana (MB-COMT). Las diferencias entre S-COMT y MB-COMT residen en los extremos N. Se forman varias variantes de transcripción mediante el uso de promotores y sitios de inicio de traducción alternativos. Las enfermedades asociadas con la COMT incluyen la esquizofrenia y el trastorno de pánico. Un parólogo importante de este gen es **TOMT** aunque su papel no está tan bien estudiado. En cuanto a su relación con la farmacopea, debemos resaltar que también acorta la vida media biológica de ciertos fármacos neuroactivos, como L-DOPA, alfa-metil DOPA e isoproterenol. Por esta razón este gen se encuentra implicado en la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el TDAH.

En el caso de que la célula presináptica requiera disminuir la concentración de neurotransmisores, entran en acción los productos de los genes **MAOA y MAOB**. **MAOA** es uno de los dos miembros de la familia de genes vecinos que codifican enzimas mitocondriales que catalizan la desaminación oxidativa de aminas, como la dopamina, la norepinefrina y la serotonina. La mutación de este gen produce el síndrome de Brunner, una enfermedad familiar extremadamente rara que cursa con una agresividad impulsiva (OMIM # 300615). Este gen también se ha asociado con una variedad de otros trastornos psiquiátricos, incluido el comportamiento antisocial. Se han observado variantes de transcripción empalmadas alternativamente que codifican múltiples isoformas. Un parólogo importante de este gen es **MAOB**. Por su

lado, las enfermedades asociadas con *MAOB* incluyen el trastorno de la personalidad y el trastorno depresivo atípico. La enzima cataliza la desaminación oxidativa de aminas primarias y algunas secundarias, como los neurotransmisores, y aminas exógenas, incluida la amina terciaria, la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), con reducción concomitante de oxígeno a peróxido de hidrógeno y participa en el metabolismo de aminas neuroactivas y vasoactivas en el sistema nervioso central y tejidos periféricos (Geha RM y cols, 2001).

### Sistema de Neurotransmisión Endocannabinoide:

El sistema endocannabinoide utiliza neurotransmisores anandamida y 2-araquidonilglicerol para modular una variedad de funciones, incluyendo el dolor, el apetito y el estado de ánimo. Los cannabinoides exógenos, como el tetrahidrocannabinol presente en la marihuana, afectan este sistema (Garani R y cols, 2021). Estos sistemas de neurotransmisión son solo una parte de la compleja red de comunicación en el sistema nervioso. Cada uno de ellos desempeña un papel específico en la regulación de diversas funciones fisiológicas y cognitivas. La investigación continua en estas áreas está ampliando nuestra comprensión de cómo los neurotransmisores influyen en la salud mental y el bienestar, y cómo los desequilibrios en estos sistemas pueden estar relacionados con trastornos neuropsiquiátricos. Sin duda, de este sistema debemos resaltar el papel del receptor codificado por el gen ***OPRM1*** también conocido por la letra griega “Mu” o *MOR1*. Se trata del receptor de las endorfinas y encefalinas, de manera que modula el dolor, la recompensa y la motivación. Se expresa en neuronas del sistema límbico, la médula espinal y el tracto gastrointestinal, y al unirse tanto a los opioides endógenos y exógenos, se encuentra implicado en la adicción a las drogas, el dolor crónico y la depresión.

## El papel del triptófano

El triptófano (Trp) es un aminoácido esencial con un radical heterocíclico (Figura 5) que debe ingerirse a través de alimentos ricos en proteínas. Los niveles plasmáticos de Trp son el resultado tanto de la ingesta como de las tasas de eliminación plasmática (Young VR, 1971; Richard DM y cols, 2009). La Trp es el único precursor de la serotonina, que se produce tanto de forma central como periférica. En el sistema nervioso central, la serotonina regula funciones clave como el apetito, la memoria, el estado de ánimo y la actividad sexual (McCorvy y Roth, 2015). La implicación de la serotonina en la fisiopatología y el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo se ha estudiado ampliamente. Los trastornos del estado de ánimo son uno de los

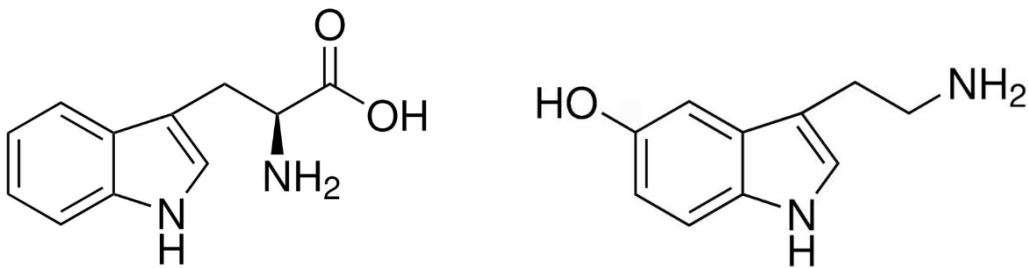


Fig. 5. Estructura química del Trp (izquierda) y de la serotonina (derecha). Notese que comparten el mismo anillo heterocíclico

principales síntomas de la depresión, un trastorno afectivo que es la principal causa de discapacidad en todo el mundo (Waraich P y cols, 2004). Tal y como hemos comentado arriba, los principales agentes terapéuticos utilizados para tratar la depresión son los antidepresivos como los inhibidores de la recaptación de serotonina, que pueden prescribirse solos o en combinación con inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (Cleare A y cols. 2008). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina actúan inhibiendo la recaptación de serotonina en las células presinápticas y aumentando así su concentración extracelular (Figura 4). Esto aumenta la cantidad de serotonina en la hendidura sináptica, uniéndola a los receptores postsinápticos. Los ISRS muestran diferentes grados de selectividad por otras monoaminas, como los transportadores de dopamina y norepinefrina (Morrissette DA, 2014). Los beneficios del aumento de los niveles de monoaminas se descubrieron en la década de 1950, cuando se descubrió que los inhibidores de la monoamino oxidasa y los antidepresivos tricíclicos eran eficaces en el tratamiento de

pacientes con depresión mayor. Esto llevó a la hipótesis de que la depresión era causada por una deficiencia de neurotransmisores monoamínicos (Mulinari S, 2012). Sin embargo, los antidepresivos sólo son parcialmente eficaces en el tratamiento de la depresión moderada a grave en adultos, lo que sugiere que los posibles efectos farmacogenéticos pueden condicionar la eficacia del tratamiento (Hindmarch I, 2002; Melander H, 2008; Walsh BT y cols, 2002; Owens MJ, 2004)

Los beneficios de Trp para el estado de ánimo fueron informados por primera vez a finales de los años cincuenta por Lauer y cols (1958). Algunos de los primeros estudios realizados con pacientes deprimidos encontraron que una suplementación diaria de 3,5 a 18 g de Trp mejoraba los beneficios terapéuticos de los inhibidores de la MAO y los antidepresivos tricíclicos. (Coppen A, 1963; Glassman AH, 1969; Pare CM, 1963) Sin embargo, aunque es eficaz en pacientes con depresión leve a moderada, se ha demostrado que la suplementación con Trp tiene poco o ningún efecto en pacientes con depresión grave (Chouinard G, 1983). Los efectos de la suplementación con Trp sobre el estado de ánimo en voluntarios sanos también han sido muy variados. Markus et al investigaron los efectos de diferentes fuentes de Trp en sujetos sanos utilizando el cuestionario de perfil de estados de ánimo (Markus CR, 2008). Aunque se encontró que la puntuación total de alteraciones del estado de ánimo mejoró significativamente 3 horas después de la ingesta, ese estudio careció de una evaluación a largo plazo para determinar efectos más duraderos. En este mismo trabajo, se postulaba que proporción significativa de esta variación podría atribuirse a la farmacogenética en la absorción y procesamiento del Trp y que el metabolismo de la serotonina puede tener un impacto considerable en el comportamiento.

## Sistemas de cuantificación de los estados de ánimo en población general

Los test psicométricos son herramientas indispensables en la investigación del estado de ánimo, pues nos permiten cuantificar y comparar de forma objetiva las fluctuaciones emocionales. Estos instrumentos, diseñados para medir aspectos específicos de la personalidad y las emociones, son fundamentales para identificar patrones, evaluar la eficacia de tratamientos y comprender los factores que influyen en nuestro bienestar psicológico. Gracias a ellos, podemos desarrollar teorías más sólidas sobre las emociones y diseñar intervenciones más personalizadas para

aquellos que experimentan dificultades en su estado de ánimo. Sin embargo, es crucial recordar que la validez y fiabilidad de los resultados dependen en gran medida de la calidad de los test utilizados y del contexto cultural en el que se aplican.

A través de los test psicométricos, la comunidad científica ha podido explorar la complejidad de los estados de ánimo, identificando no solo las emociones como positivas y negativas, sino también dimensiones más sutiles. Además, estos instrumentos permiten evaluar cómo variables como el estrés o las relaciones sociales influyen en nuestras emociones. En definitiva, los test psicométricos son una herramienta invaluable para comprender mejor la naturaleza humana y mejorar la calidad de vida de las personas.

El Test de Perfil de Estados de Ánimo (POMS, por sus siglas en inglés: *Profile of Mood State*) es una herramienta psicométrica utilizada para evaluar el estado de ánimo de una persona en un momento específico. Fue desarrollado por el psicólogo Douglas McNair y sus colegas en 1971 y se ha utilizado ampliamente en la investigación y la práctica clínica para medir diversos estados emocionales y afectivos. El POMS se utiliza para evaluar la presencia y la intensidad de diferentes estados de ánimo o emociones en un individuo en un momento dado. Estos estados de ánimo suelen incluir distintas dimensiones o subescalas, tales como la Tensión o Ansiedad: Evaluación de los niveles de nerviosismo, preocupación y estrés en el individuo. Depresión o Tristeza: Evaluación de los sentimientos de tristeza, abatimiento y desesperanza. Ira o Hostilidad: Evaluación de la ira, el enojo y la agresión. Fatiga o Cansancio: Evaluación de la sensación de fatiga, agotamiento y falta de energía. Confusión o Desorientación: Evaluación de la capacidad cognitiva para mantener la claridad mental y la concentración. Vigor o Vitalidad: Evaluación de los niveles de energía y vitalidad.

El POMS se compone de una serie de ítems o afirmaciones que el individuo debe calificar en una escala, generalmente de 0 a 4, donde 0 representa "nada" o "no en absoluto" y 4 representa "mucho" o "extremadamente". Al sumar las puntuaciones de los diferentes ítems relacionados con cada estado de ánimo, se obtiene un perfil que refleja el estado emocional actual de la persona. Este perfil puede proporcionar información útil para comprender la salud emocional, evaluar la eficacia de intervenciones psicológicas o farmacológicas y realizar investigaciones en psicología

y psiquiatría. Este test se ha utilizado en una amplia variedad de contextos, desde el deporte de alto rendimiento hasta la evaluación de pacientes con trastornos del estado de ánimo. Es importante destacar que es una herramienta de evaluación subjetiva, ya que depende de la autoadministración del individuo. Además, se puede utilizar tanto en la investigación como en la práctica clínica, pero no debe utilizarse como un diagnóstico independiente de trastornos mentales. En lugar de eso, proporciona una instantánea de los estados emocionales en un momento específico y puede ser una herramienta valiosa para rastrear cambios en el estado de ánimo a lo largo del tiempo.

El Test de Goldberg, también conocido como el Inventario de Depresión de Goldberg o más generalmente *Goldberg's General Health Questionnaire* (GHQ), es una herramienta de evaluación utilizada para detectar síntomas de trastornos de salud mental, especialmente la depresión y la ansiedad. Fue desarrollado por el psiquiatra británico Sir David Goldberg en la década de 1972 y se ha utilizado ampliamente en la investigación y la práctica clínica para evaluar el bienestar psicológico de las personas. El Test de Goldberg consta de una serie de preguntas autoadministradas que se presentan en forma de cuestionario. Tradicionalmente, existen varias versiones del cuestionario, incluyendo el GHQ-12 y el GHQ-28, que varían en la cantidad de preguntas y la profundidad de la evaluación. Las preguntas en este test suelen presentarse en forma de afirmaciones sobre el bienestar psicológico del individuo, y la persona debe responder si la afirmación es verdadera o falsa en relación con su experiencia en un período reciente, como las últimas semanas. Las puntuaciones se suman para proporcionar un indicador del bienestar emocional del individuo. Se trata una herramienta de detección que puede ayudar a identificar posibles problemas de salud mental, pero no es un diagnóstico en sí mismo. Cuando se obtienen puntuaciones que indican la presencia de síntomas de depresión o ansiedad, es importante realizar una evaluación más completa y, si es necesario, consultar a un profesional de la salud mental para un diagnóstico y tratamiento adecuados. Este cuestionario se utiliza en una variedad de configuraciones, como atención primaria, clínicas de salud mental, investigación académica y estudios epidemiológicos, para identificar problemas de salud mental en la población general y brindar el apoyo necesario a las personas que pueden estar experimentando trastornos emocionales.

## Hipótesis de trabajo

Las variaciones genóticas interindividuales en las distintas rutas bioquímicas del metabolismo de los neurotransmisores proporcionan un rango de niveles de neurotransmisores que condicionan los estados de ánimo. Estas diferencias genéticas pueden asociarse a niveles subterapéuticos de depresión, ansiedad o disfunción social en población general que pueden llevar a una parte a usar suplementos para elevar el estado anímico. Asimismo, planteamos que estas variantes genéticas comunes pueden comprometer la eficacia de estos suplementos vitamínicos, habitualmente ricos en triptófano que se prescriben para aumentar los niveles de serotonina, ya que su metabolismo puede estar fuertemente condicionado por el acervo genético del sujeto que lo ingiere.

## Objetivos

1. Recoger una cohorte independiente de sujetos sanos de población general y analizar en esta población los marcadores genéticos candidatos a vincularse con distintas dimensiones de los estados de ánimo.
2. Realizar un ensayo farmacogenómico donde se determine la eficacia del suplemento de triptófano dependiendo del genotipo del sujeto tratado.

# Materiales y Métodos

## Participantes en el estudio

En los dos muestreos que se realizaron se incluyeron como participantes un total de 1.025 alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga mayores de edad que dieron su consentimiento para usar su material genético para el proyecto de investigación, así como sus datos de contacto para enviarles el formulario online del test de POMS y Goldberg para su cumplimentación.

En el ensayo farmacogenómico, la población de estudio estuvo compuesta por 138 voluntarios mayores de edad que no referían ninguna enfermedad psiquiátrica. Se pidió a los participantes que completaran un cuestionario que cubría variables antropométricas generales y si estaban recibiendo o no algún tratamiento farmacológico. La serie se dividió aleatoriamente en dos grupos: 113 participantes que recibieron de forma ciega un suplemento dietético durante 15 días de 2 cápsulas con 500 mg de triptófano (Laboratorios Guinama, Málaga, España) y veinticinco sujetos que recibieron placebo. Al principio y al final del tratamiento, se pidió a los participantes que completaran dos pruebas autoadministradas en línea: el cuestionario GHQ-28 y la prueba de Perfil de Estados de Ánimo. Este estudio se realizó con la aprobación del Comité Ético y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

## Test de POMS

El test de POMS se ha utilizado para evaluar las siguientes dimensiones de los estados de ánimo: i) Tensión: inquietud, nerviosismo, ansiedad. ii) Depresión: tristeza, apatía, desánimo; iii) Ira: irritabilidad, enfado, agresividad; iv) Vigor: energía, entusiasmo, vitalidad y v) Fatiga: agotamiento, cansancio, debilidad. El test consta de 65 ítems que describen estados de ánimo. Los participantes deben indicar cómo se han sentido en los últimos 7 días. El test de POMS se puede administrar de forma individual y la duración de la prueba es de aproximadamente 15 minutos. La suma de las puntuaciones son normalizadas en los denominados T-scores de manera que sigan una distribución normal con una media de 50 y una desviación estándar de 10.

Esto significa que un T score de 50 indica que la puntuación de una persona está en la media para esa escala en particular, y un T score superior a 50 indica una puntuación por encima de la media, sugiriendo un nivel más alto de ese estado de ánimo (por ejemplo, mayor tensión, mayor vigor). Al transformar las puntuaciones brutas en T scores, se facilita la comparación de los resultados entre diferentes personas, incluso si han respondido a versiones ligeramente diferentes del cuestionario o si han sido evaluadas en diferentes momentos. Un T score alto en tensión indica altos niveles de tensión, ansiedad y nerviosismo, tal y como un T score alto en Depresión indica sentimientos de tristeza, desesperanza y baja autoestima.

## Test de Goldberg

El GHQ-28 se ha usado para evaluar las siguientes dimensiones de los estados de ánimo: A) Síntomas somáticos: fatiga, dificultad para dormir, pérdida de apetito, problemas digestivos, dolor de cabeza, dolor de espalda, etc. B) Ansiedad/insomnio: preocupación, nerviosismo, dificultad para dormir, etc. C) Disfunción social: dificultad para concentrarse, dificultad para tomar decisiones, dificultad para disfrutar de las cosas, etc. D) Depresión: tristeza, apatía, pérdida de interés, etc. El GHQ-28 consta de 28 ítems que describen estados de ánimo y los participantes deben indicar cómo se han sentido en las últimas 2 semanas. Las respuestas se proporcionan en una escala de Likert de 0 a 4, donde 0 significa "nada" y 4 significa "muchísimo". La puntuación del GHQ-28 se calcula sumando las puntuaciones de todos los ítems. Una puntuación total de 0 a 12 se considera normal mientras que entre 13 y 24 sugiere un posible problema de salud mental. Por encima de 25, se sugiere un problema grave de salud mental.

## Análisis genotípicos

Las extracciones de las muestras de ADN se realizaron mediante la técnica de *salting out* desde una muestra de enjuague bucal durante las prácticas de la asignatura de Bioquímica y biología molecular II, de la Facultad de Medicina de Málaga. Si estas muestras mostraban una concentración  $<20$  ng/ul, o bien ratios  $260/230 < 1$  se procedió a una reextracción. Las muestras se dispusieron en placas de 96 pocillos y

se enviaron a genotipar al servicio de genómica de la facultad de veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona. Se usó la plataforma *custom array* de Thermofisher, y los datos crudos se analizaron mediante el Taqman *Genotiper Software* 1.4. Para este trabajo, se seleccionaron los siguientes marcadores genéticos:

Tabla 1. Polimorfismos de un solo nucleótido analizados en este estudio.

Gen	SNP	Cr.	Posición hg18	SNP	Alelo Referencia	Descripción
<b>HTR1A</b>	rs6295	5	63962738	C/G	C	Receptor 5-hidroxitriptamina 1 Monoamina
<b>OPRM1</b>	rs1799971	6	154039662	A/G	A	Receptor Opiode Mu.
<b>SLC18A1</b>	rs1390938	8	20179202	A/G	A	Solute carrier family 18 vesicular monoamine 1 and Solute carrier family 18 vesicular monoamine 2.
	rs2270641	8	20180955	G/T	T	
<b>SLC18A2</b>	rs363371	10	117226885	A/G	G	
<b>HTR3B</b>	rs1176744	11	113932306	G/T	G	5-hidroxitriptamina receptor 3B.
<b>PTH1</b>	rs1800532	11	18004142	G/T	G	Tiroxina hidroxilasa
<b>HTR2A</b>	rs6313	13	46895805	C/T	C	5-hydroxytryptamine receptor 1. Receptor Monoamina
<b>COMT</b>	rs6269	22	19962429	A/G	G	Catechol-O-metiltransferasa
	rs4633	22	19962712	C/T	C	
	rs4818	22	19963684	C/G	G	
	rs4680	22	19963748	A/G	G	
<b>MAOA</b>	rs3788862	X	43658116	A/G	A	Monoamina Oxidasas A and B.
	rs979605	X	43742116	C/T	T	
<b>MAOB</b>	rs3027452	X	43798542	A/G	G	
<b>HTR2C</b>	rs3813929	X	114584047	C/T	C	Hidroxitriptamina receptor 2C.

La selección previa de genes se basó en los trabajos previos del laboratorio, y al análisis bibliográfico de la literatura especializada, que resalta el papel de los genes arriba descritos en los distintos procesos de neurotransmisión.

### Análisis estadístico

Para el tratamiento estadístico se usó el software SPSS versión 20 de IBM. Se estableció un nivel de corte para los equilibrios de Hardy Weinberg de p-valor  $> 0.05$ . En los loci del cromosoma X este control se aplicó sólo a los genotipos obtenidos en mujeres. Se usaron los test no-paramétricos Wilcoxon, U-Mann Whitney y Rho de Spearman. Se estableció la corrección de Bonferroni atendiendo al número de *loci* evaluados ( $n=10$ ), de manera que sólo aquellos p-valores nominales  $< 0.005$  fueron considerados como significativos.

# Resultados y Discusión

## Análisis de los datos genéticos y cuestionarios obtenidos

El análisis de los datos de los datos crudos de fluorescencia generados por el microarray de ThermoFisher se realizó con el *Taqman genotyper software 1.4*, que permite representar para cada muestra de ADN los niveles de fluorescencia en los canales FAM y VIC, lo que genera unos diagramas de dispersión que se muestran en la Figura 6. De esta manera, y de forma manual se establecen los límites de consideración de los homocigotos (azules y rojos) y heterocigotos (verde). Algunos de los resultados permitían marcar estos niveles de forma indubitable como para los genotipos del *HTR2C* rs3813929 o *COMT* rs4633 (Figura 4A y 4B, respectivamente). Sin embargo, los perfiles observados para otros SNPs como el rs3027452 del gen *MAOB* o rs6295 del gen *HTR1A* (Figura 4C y 4D, respectivamente) podían inducir a error por estar demasiado próximos, lo que evidencia que estas sondas Taqmann no contaban con el nivel de discriminación suficiente.

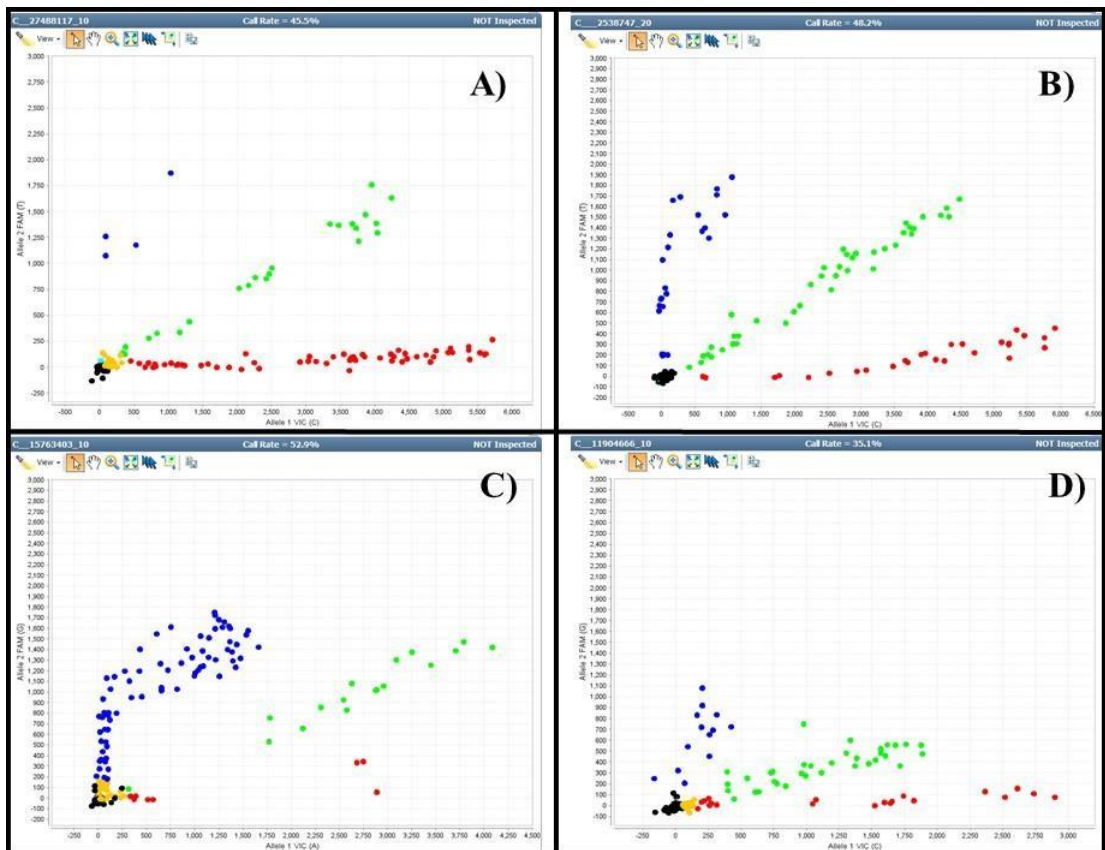


Figura 6. Captura de pantalla representativa de los graficos de dispersion obtenidos por el Taqman Genotyper software. Panel A: *HTR2C* rs3813929, panel B: *COMT* rs4633, panel C: *MAOB* rs3027452 y panel D: *HTR1A* rs6295.

Debemos resaltar en este punto el gran número de genotipos indeterminados que se obtenían en cada ronda de genotipación. Cuando determinamos el porcentaje de los genotipos obtenidos para cada SNP (*call ratio*) observamos una distribución bimodal (Figura 7A) lo que sugería que un porcentaje significativo de las muestras no tenía la calidad suficiente y requería una reextracción independiente y una segunda genotipación. Cuando analizamos los parámetros de las muestras enviadas y su *call ratio*, el mejor predictor resultó ser el ratio 260/230 ( $Rho = 0.19$ ,  $p\text{-valor} = 0,01$ , Spearman test,  $n=187$ ) determinado mediante el nanodrop, por lo que se estableció un pre-requisito de  $260/230 > 1,0$  para subsiguientes genotipaciones.

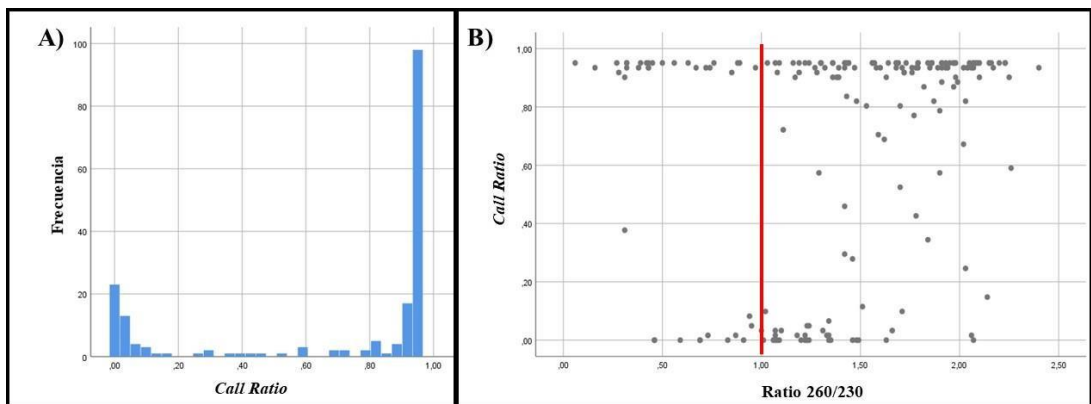


Figura 7. Análisis previo de las muestras y el call ratio obtenido mediante los arrays de Taqman (A). En el panel B se muestra la correlacion entre el ratio 260/230 y el éxito de la genotipacion (*call ratio*). En rojo, se resalta el punto de corte que aseguraba con mayor probabilidad la genotipación de las muestras.

Los resultados de los genotipos obtenidos se muestran en la tabla 2, así como la frecuencia alélica del genotipo menor (MAF) y los resultados del análisis del equilibrio de Hardy Weinberg (HWE). Dada su ubicación en el cromosoma X, para los *loci* *MAOA*, *MAOB* y *HTC2C*, el HWE se determinó exclusivamente entre los genotipos de mujeres (valores con asterisco). Cabe resaltar que las frecuencias alélicas obtenidas fueron concordantes con las obtenidas en el primer muestreo que generó los datos

preliminares de este trabajo, y las asignaciones de todos los genotipos cumplen de forma rigurosa con el HWE.

Tabla 2. Análisis general de los genotipos obtenidos

		Varon	Mujer	Total	MAF	HWE
<i>HTR3B</i> rs1176744	Homo Wt	28	54	82		
	Heterocigoto	26	71	97		
	Homo Mt	14	22	36	0,39	0,831
<i>SLC18A1</i> rs1390938	Homo Wt	35	98	133		
	Heterocigoto	29	46	75		
	Homo Mt	2	12	14	0,23	0,874
<i>SLC18A1</i> rs2270641	Homo Wt	25	47	72		
	Heterocigoto	33	66	99		
	Homo Mt	4	23	27	0,39	0,839
<i>SLC18A2</i> rs363371	Homo Wt	42	105	147		
	Heterocigoto	23	45	68		
	Homo Mt	2	8	10	0,20	0,942
<i>OPRM1</i> rs1799971	Homo Wt	47	89	136		
	Heterocigoto	18	59	77		
	Homo Mt	2	6	8	0,21	0,844
<i>MAOA</i> rs3788862	Homo Wt	47	82	129		
	Heterocigoto	0	72	72		
	Homo Mt	22	6	28	0,28	0,307*
<i>MAOA</i> rs979605	Homo Wt	45	69	114		
	Heterocigoto	0	72	72		
	Homo Mt	18	8	26	0,29	0,348*
<i>MAOB</i> rs3027452	Homo Wt	57	121	178		
	Heterocigoto	3	39	42		
	Homo Mt	10	6	16	0,16	0,737*
<i>HTR1A</i> rs6295	Homo Wt	15	44	59		
	Heterocigoto	35	63	98		
	Homo Mt	12	39	51	0,48	0,839
<i>COMT</i> rs4633	Homo Wt	17	36	53		
	Heterocigoto	39	90	129		
	Homo Mt	10	31	41	0,47	0,230
<i>COMT</i> rs4680	Homo Wt	27	44	71		
	Heterocigoto	29	77	106		
	Homo Mt	12	33	45	0,44	0,946
<i>COMT</i>	Homo Wt	24	49	73		

rs4818	Heterocigoto	30	78	108		
	Homo Mt	13	29	42	0,43	0,990
COMT rs6269	Homo Wt	14	29	43		
	Heterocigoto	21	47	68		
	Homo Mt	11	18	29	0,45	0,985
HTR1A rs6265	Homo Wt	41	104	145		
	Heterocigoto	15	34	49		
	Homo Mt	2	6	8	0,16	0,586
HTR2A rs6313	Homo Wt	14	50	64		
	Heterocigoto	35	75	110		
	Homo Mt	18	32	50	0,47	0,980
HTR2C rs3813929	Homo Wt	53	102	155		
	Heterocigoto	0	46	46		
	Homo Mt	16	10	26	0,22	0,615*
TPH rs1800532	Homo Wt	23	48	71		
	Heterocigoto	36	72	108		
	Homo Mt	10	33	43	0,44	0,994

## Análisis independiente del papel de la genética sobre los estados de ánimo en población española

Durante el desarrollo de este trabajo se realizaron 256 encuestas que presentaron una edad media de 22 años, si bien encontramos participantes de entre 19 y 50 años, correspondiente con la edad a la que los estudiantes entran en primero de Medicina y en su rango más alto, explicable por aquellos estudiantes o profesionales de otras titulaciones que deciden en determinado momento de sus vidas estudiar esta carrera. En cuanto a la distribución de sexos, encontramos una sobre-representación de mujeres en nuestra muestra (177 vs 78), lo cual es un reflejo del perfil que entra en primer curso de Medicina. En cuanto a las distribuciones, dados los niveles de asimetría y la ausencia de una normalidad constante entre las distintas dimensiones analizadas mediante los test de POMS y de Goldberg, decidimos realizar test no paramétricos, entre los cuales no hay asunción previa de una distribución normal de los datos (Tabla 3).

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las variables no genéticas registradas (n=256)

		Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Asimetría	Curtosis	
IMC		17,0	44,0	22,3	3,5	1,937	7,766	
Edad		19,0	50,0	22,0	4,8	3,886	15,969	
GHQ-28	CRONICO	A_Somatizacion	0,0	8,0	3,2	2,8	0,332	-1,286
		B_Ansiedad	0,0	6,0	2,7	2,2	0,123	-1,501
		C_Disf Social	0,0	7,0	3,6	2,9	-0,023	-1,695
		D_Depression	0,0	7,0	1,0	1,8	2,077	3,533
	NUEVA APARICION	A_Somatización	0,0	8,0	2,3	2,4	0,766	-0,542
		B_Ansieda	0,0	6,0	2,1	2,0	0,484	-1,176
		C_Disfunción Social	0,0	7,0	1,9	2,0	0,904	-,234
		D_Depresion	0,0	7,0	0,6	1,3	3,030	10,400
POMS	T_SCORE	Tension	30,1	68,1	50,0	10,0	-0,051	-1,055
		Depresion	36,7	81,5	50,0	10,0	0,772	0,144
		Colera	36,4	77,1	50,0	10,0	0,614	-0,459
		Vigor	23,2	73,7	50,0	10,0	0,021	-0,325
		Fatiga	31,4	68,2	50,0	10,0	-0,045	-0,945
		Amistad	16,5	70,9	50,0	10,0	-0,398	0,220
		TMD	30,6	74,2	50,0	10,0	0,239	-0,646

En primer lugar, calculamos el impacto que las variables independientes registradas, es decir: sexo, edad e índice de masa corporal pudiera estar teniendo en cada una de las escalas de estados de ánimo. Curiosamente, la edad parecía estar estadísticamente asociada a las distintas subescalas del test de POMS, en su configuración crónica, algo que no quedaba de manifiesto cuando se registraban estas mismas dimensiones, pero en su formato de nueva aparición. El test de Goldberg tampoco parecía ser sensible a esta asociación (Tabla 4). También observamos algunas tendencias, pero que no cruzaban el umbral de significación. Estos resultados nos obligan a ajustar por la edad para obtener el verdadero efecto de los genotipos.

Tabla 4. Descripción de las variables POMS y GHQ-28 en la población de estudio

			Sexo		Edad		IMC	
			Rho	p-valor	Rho	p-valor	Rho	p-valor
Goldberg	CRONICO	A_Somatizacion	0,113	0,071	<b>0,224</b>	<b>0,001</b>	-0,111	0,078
		B_Ansiedad	0,091	0,146	<b>0,125</b>	<b>0,045</b>	<b>-0,139</b>	<b>0,026</b>
		C_Disfuncion Social	0,060	0,341	<b>0,240</b>	<b>0,001</b>	-0,066	0,293
		D_Depression	0,029	0,648	<b>0,125</b>	<b>0,047</b>	-0,059	0,352
	NUEVA APARICION	A_Somatización	0,075	0,231	<b>0,134</b>	<b>0,032</b>	-0,073	0,248
		B_Ansieda	0,053	0,396	0,054	0,387	-0,066	0,297
		C_Disfunción Social	0,055	0,377	0,054	0,392	-0,067	0,288
		D_Depresion	-0,008	0,903	0,037	0,552	-0,024	0,703
POMS	T_Score	Tension	0,093	0,139	0,019	0,768	-0,109	0,083
		Depresion	-0,044	0,479	0,048	0,442	-0,052	0,409
		Colera	-0,081	0,199	-0,036	0,566	-0,041	0,515
		Vigor	-0,055	0,378	-0,051	0,413	0,005	0,935
		Fatiga	0,022	0,730	-0,005	0,938	-0,051	0,413
		Amistad	0,114	0,069	-0,014	0,821	0,016	0,794
		TMD	0,006	0,928	0,016	0,797	-0,064	0,305

Seguidamente, realizamos un análisis de correlación bivariada entre las distintas dimensiones analizadas y los genotipos asumiendo un modelo de herencia codominante. Es necesario resaltar que, en el software estadístico, los genotipos se refieren como 1-2-3 siendo el 1 el genotipo más común, y el 3 el genotipo mutante o menos frecuente en la población general. De esta manera, una pendiente positiva en cualquier regresión implica que el mutante presenta unos mayores niveles que el genotipo de referencia. Los resultados se muestran en la tabla 5. Con asteriscos y en negrita resaltamos los p-valores y magnitudes de efecto más sugerentes.

Tabla 5. Correlación entre las distintas variables genotípicas y las subescalas del test de Goldberg

		CRONICO				NUEVA APARICION			
		Somatización	Ansiedad	Disfunción Social	Depresión	Somatización	Ansiedad	Disfunción Social	Depresión
<i>HTR3B</i> rs1176744	Rho	0,041	-0,030	0,029	-0,070	0,048	0,008	-0,012	-0,017
	p-valor	0,548	0,660	0,671	0,308	0,484	0,903	0,866	0,802
<i>SLC18A1</i> rs1390938	Rho	-0,042	0,026	-0,073	0,012	-0,035	0,025	-0,022	-0,001
	p-valor	0,537	0,697	0,281	0,862	0,607	0,708	0,748	0,991
<i>SLC18A1</i> rs2270641	Rho	<b>0,156*</b>	<b>0,144*</b>	0,072	0,091	<b>0,143*</b>	0,108	0,057	0,047
	p-valor	<b>0,028</b>	<b>0,043</b>	0,312	0,202	<b>0,044</b>	0,131	0,428	0,513
<i>SLC18A2</i> rs363371	Rho	-0,019	-0,019	-0,009	-0,055	-0,035	-0,055	<b>-0,147*</b>	-0,082
	p-valor	0,774	0,777	0,889	0,411	0,605	0,410	<b>0,027</b>	0,221
<i>OPRM1</i> rs1799971	Rho	0,012	-0,050	0,074	0,012	0,009	-0,052	0,041	0,044
	p-valor	0,853	0,463	0,272	0,856	0,890	0,440	0,548	0,516
<i>MAOA</i> rs3788862	Rho	-0,012	0,013	-0,065	-0,025	-0,005	0,006	0,031	-0,047
	p-valor	0,861	0,843	0,323	0,707	0,938	0,925	0,635	0,481
<i>MAOA</i> rs979605	Rho	0,023	0,031	-0,013	0,024	0,008	-0,002	0,050	-0,026
	p-valor	0,743	0,656	0,847	0,728	0,904	0,980	0,466	0,709
<i>MAOB</i> rs3027452	Rho	<b>0,205**</b>	<b>0,217**</b>	<b>0,232**</b>	<b>0,146*</b>	<b>0,179**</b>	<b>0,145*</b>	0,112	0,109
	p-valor	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,025</b>	<b>0,006</b>	<b>0,025</b>	0,085	0,095
<i>HTR1A</i> rs6295	Rho	-0,008	-0,025	0,017	0,000	-0,033	-0,079	-0,056	-0,003
	p-valor	0,914	0,716	0,805	0,997	0,631	0,259	0,418	0,969
<i>COMT</i> rs4633	Rho	0,103	0,053	0,037	0,042	0,123	0,032	0,043	0,023
	p-valor	0,124	0,434	0,583	0,534	0,066	0,629	0,525	0,727
<i>COMT</i> rs4680	Rho	0,070	0,059	0,050	0,024	0,061	0,037	0,000	0,008
	p-valor	0,296	0,378	0,458	0,726	0,366	0,587	0,998	0,907
<i>COMT</i> rs4818	Rho	-0,118	-0,043	-0,082	-0,107	-0,094	-0,003	-0,016	-0,075
	p-valor	0,080	0,523	0,223	0,113	0,164	0,963	0,811	0,265
<i>COMT</i> rs6269	Rho	-0,021	-0,020	-0,052	-0,005	0,009	0,000	-0,041	0,042
	p-valor	0,808	0,819	0,541	0,954	0,918	0,998	0,629	0,619
<i>HTR1A</i> rs6265	Rho	-0,047	-0,030	<b>-0,202**</b>	-0,068	0,046	0,065	-0,045	-0,014
	p-valor	0,507	0,671	<b>0,004</b>	0,337	0,518	0,358	0,521	0,846
<i>HTR2A</i> rs6313	Rho	-0,051	-0,090	-0,054	<b>-0,158*</b>	-0,081	-0,112	-0,088	-0,166*
	p-valor	0,450	0,182	0,425	<b>0,018</b>	0,225	0,094	0,189	0,013
<i>HTR2C</i> rs3813929	Rho	0,024	-0,014	-0,014	-0,076	0,061	0,003	-0,014	-0,010
	p-valor	0,723	0,836	0,832	0,251	0,361	0,966	0,830	0,882
<i>TPH</i> rs1800532	Rho	-0,008	0,031	-0,018	-0,056	-0,050	-0,011	-0,045	-0,075
	p-valor	0,903	0,650	0,786	0,404	0,458	0,865	0,503	0,266

Merece la pena resaltar que encontramos asociaciones puntuales entre polimorfismos concretos y dimensiones específicas, como los encontrados para *HTR2A* y la depresión crónica, o la asociación de *SLC18A1* con somatización y ansiedad. Sin embargo, nos llamó la atención la variante *MAOB*, por su consistencia a la hora de asociarse con distintas dimensiones, lo cual nos sugiere un comportamiento más robusto y de mayor fiabilidad, aunque no podemos dejar de recordar que estos valores se han calculado de forma nominal, sin corregir por posibles confusores como la edad y el sexo. Por ello, realizamos un análisis de la varianza que resumimos en la tabla 6. En ella podemos observar que el alelo mutante se asocia con unos mayores niveles de ansiedad, depresión y disfunción social tanto en sus cálculos crónicos como de nueva aparición con magnitudes de efecto de entre un 15-24% superiores a los mostrados por los sujetos con el genotipo de referencia. Estos datos ya se encuentran corregidos por sexo y edad.

Tabla 6. Análisis multivariante del test de Goldberg ajustado por sexo y edad del marcador del gen *MAOB*.

		CRONICO				NUEVA APARICION			
		Somatizacion	Ansiedad	Disfuncion Social	Depresion	Somatización	Ansiedad	Disfuncion Social	Depresion
<i>MAOB</i> rs3027452	Beta	0,210	0,253	0,244	0,155	0,205	0,187	0,146	0,198
	p-valor	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,018</b>	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>	<b>0,025</b>	<b>0,002</b>

Por otro lado, cuando exploramos las asociaciones capturadas por el test POMS, de nuevo evidenciamos la consistencia observada para los genotipos del gen *MAOB*, y vimos que de nuevo existían ciertas asociaciones estadísticamente significativas entre determinadas variantes y dimensiones puntuales medidas como *HTR1A* y el T-Score de tensión, o el *HTR2A* y el vigor, sin embargo, ninguna de estos *loci* contaba con la consistencia de *MAOB* a través de las distintas subescalas (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación entre las distintas variables genotípicas y las subescalas del test de POMS

		T-Score						
		Tension	Depression	Ira	Vigor	Fatiga	Amistad	TMD
<i>HTR3B</i> rs1176744	Rho	-0,020	0,037	0,018	-0,039	-0,016	-0,033	0,005
	P-valor	0,773	0,590	0,797	0,570	0,810	0,634	0,945
<i>SLC18A1</i> rs1390938	Rho	0,017	0,057	0,062	0,058	-0,010	0,053	0,035
	P-valor	0,799	0,395	0,356	0,391	0,879	0,435	0,601
<i>SLC18A1</i> rs2270641	Rho	0,068	-0,039	0,058	-0,011	-0,004	-0,089	0,008
	P-valor	0,341	0,585	0,415	0,876	0,956	0,211	0,909
<i>SLC18A2</i> rs363371	Rho	-0,041	0,004	-0,034	0,100	-0,031	0,069	-0,036
	P-valor	0,540	0,953	0,609	0,136	0,648	0,306	0,589
<i>OPRM1</i> rs1799971	Rho	-0,029	0,065	0,037	0,030	0,091	0,072	0,044
	P-valor	0,671	0,333	0,587	0,657	0,176	0,284	0,513
<i>MAOA</i> rs3788862	Rho	0,049	0,059	0,059	0,009	0,052	-0,094	0,054
	P-valor	0,461	0,374	0,374	0,886	0,434	0,157	0,416
<i>MAOA</i> rs979605	Rho	0,042	0,044	0,020	0,016	0,062	-0,036	0,047
	P-valor	0,547	0,522	0,767	0,813	0,369	0,605	0,499
<i>MAOB</i> rs3027452	Rho	<b>0,175**</b>	<b>0,140*</b>	<b>0,139*</b>	<b>-0,188**</b>	<b>0,128*</b>	<b>-0,192**</b>	<b>0,168**</b>
	P-valor	<b>0,007</b>	<b>0,032</b>	<b>0,032</b>	<b>0,004</b>	<b>0,049</b>	<b>0,003</b>	<b>0,010</b>
<i>HTR1A</i> rs6295	Rho	-0,091	-0,038	-0,018	0,086	-0,050	-0,048	-0,064
	P-valor	0,189	0,583	0,802	0,215	0,477	0,488	0,356
<i>COMT</i> rs4633	Rho	0,043	0,069	0,045	-0,017	0,082	0,033	0,067
	P-valor	0,519	0,303	0,503	0,795	0,219	0,622	0,317
<i>COMT</i> rs4680	Rho	0,035	-0,048	-0,015	0,026	0,016	0,081	-0,001
	P-valor	0,608	0,479	0,828	0,705	0,815	0,228	0,983
<i>COMT</i> rs4818	Rho	-0,042	-0,036	-0,029	-0,022	-0,098	-0,042	-0,053
	P-valor	0,533	0,589	0,666	0,740	0,144	0,536	0,429
<i>COMT</i> rs6269	Rho	0,058	0,096	0,073	-0,020	0,042	-0,106	0,065
	P-valor	0,497	0,262	0,391	0,812	0,622	0,212	0,448
<i>HTR1A</i> rs6265	Rho	<b>0,161*</b>	0,041	0,039	0,076	0,106	0,054	0,086
	P-valor	<b>0,022</b>	0,564	0,585	0,281	0,132	0,448	0,223
<i>HTR2A</i> rs6313	Rho	-0,010	-0,004	-0,038	<b>0,142*</b>	0,039	<b>0,165*</b>	-0,003
	P-valor	0,876	0,951	0,572	<b>0,034</b>	0,564	<b>0,013</b>	0,960
<i>HTR2C</i> rs3813929	Rho	0,003	0,031	-0,037	-0,027	0,032	0,010	0,007
	P-valor	0,968	0,639	0,579	0,687	0,636	0,875	0,913
<i>TPH</i> rs1800532	Rho	-0,065	-0,081	<b>-0,146*</b>	-0,034	-0,021	0,097	-0,079
	P-valor	0,338	0,229	<b>0,030</b>	0,611	0,754	0,149	0,240

Siguiendo el mismo procedimiento que en el test de Goldberg, procedemos a ajustar los valores de correlación por sexo y edad, para lo cual realizamos el conveniente análisis de la varianza. Los resultados se muestran en la tabla 8, y muestran que el alelo mutante de *MAOB* correlaciona de forma positiva con las variables consideradas patológicas como la tensión, depresión etc., y de forma negativa con las variables consideradas saludables como el vigor y la percepción de amistad. Esto genera que, de forma general, tal y como se calcula mediante el t-Score resumen, es decir el TMD, el balance sea netamente negativo.

Tabla 8 Análisis multivariante del test de POMS ajustado por sexo y edad del marcador del gen *MAOB*.

		T-Score						
		Tension	Depresion	Ira	Vigor	Fatiga	Amistad	TMD
MAOB rs3027452	Beta	0,201	0,195	0,216	-0,197	0,163	-0,302	0,211
	P-valor	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,012</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>

## Meta-análisis del papel de la genética en los estados de ánimos de la población

El análisis de los 256 casos independientes, fue una réplica independiente de los datos preliminares realizados por nuestro grupo de investigación. Por lo tanto, planteamos realizar un meta-análisis para determinar la consistencia de las asociaciones encontradas en ambos estudios. Para ello se integraron los datos de ambos reclutamientos, que incluyeron una población total de 1.025 sujetos de población sana, ligeramente sesgada hacia el sexo femenino (550 mujeres y 303 varones, 172 no-contesta) lo cual es tal y como comentamos en la sección anterior, un fiel reflejo del estudiantado que entra en la facultad de Medicina de Málaga. De nuevo, revisamos los genotipos y calculamos el HWE de los polimorfismos incluidos en el estudio, que en el caso de mapear el cromosoma X fue calculado entre las mujeres. Los datos de partida se muestran en la tabla 9. La variante en *OPMR1* no fue incluido en los análisis por no cumplir el equilibrio.

Tabla 9. Análisis de los genotipos incluidos en el meta-análisis

Gen y Polimorfismos	Genotipo	N	MAF	HWE
<i>HTR3B</i> rs1176744	Homo Wt	343		
	Heterocigoto	384		
	Homo Mt	130	0,375	0,653
<i>SLC18A1</i> rs1390938	Homo Wt	539		
	Heterocigoto	293		
	Homo Mt	36	0,210	0,951
<i>SLC18A1</i> rs2270641	Homo Wt	72		
	Heterocigoto	99		
	Homo Mt	27	0,386	0,839
<i>SLC18A2</i> rs363371	Homo Wt	575		
	Heterocigoto	259		
	Homo Mt	41	0,194	0,496
<i>OPRM1</i> rs1799971	Homo Wt	531		
	Heterocigoto	235		
	Homo Mt	109	0,258	< 0,001
<i>MAOA</i> rs3788862	Homo Wt	525		
	Heterocigoto	209		
	Homo Mt	137	0,277	0,955*
<i>MAOA</i> rs979605	Homo Wt	640		
	Heterocigoto	186		
	Homo Mt	43	0,156	0,535*
<i>MAOB</i> rs3027452	Homo Wt	346		
	Heterocigoto	331		
	Homo Mt	104	0,345	0,472*
<i>HTR1A</i> rs6295	Homo Wt	239		
	Heterocigoto	415		
	Homo Mt	151	0,445	0,677
<i>HTR2A</i> rs6313	Homo Wt	558		
	Heterocigoto	216		
	Homo Mt	106	0,243	
<i>HTR2C</i> rs3813929	Homo Wt	427		
	Heterocigoto	332		
	Homo Mt	107	0,315	0,634*
<i>COMT</i> rs4633	Homo Wt	262		
	Heterocigoto	435		
	Homo Mt	180	0,453	1
<i>COMT</i> rs4680	Homo Wt	262		
	Heterocigoto	435		
	Homo Mt	180	0,453	1

COMT rs4818	Homo Wt	292		
	Heterocigoto	412		
	Homo Mt	170	0,430	0,737
COMT rs6269	Homo Wt	248		
	Heterocigoto	383		
	Homo Mt	162	0,445	0,909

Con estos datos, procedimos a realizar un análisis de regresión bivariada cuyos resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Meta-análisis de los datos obtenidos en los dos procesos de *sampling*

		T-Score							CRONICO				NUEVA APARICIÓN			
		Tension	Depression	Ira	Vigor	Fatiga	Amistad	TMD	Somatizacion	Ansiedad	DisfSocial	Depression	Somatizacion	Ansiedad	DisfSocial	Depression
HTR3B rs1176744	Rho	0,046	0,006	<b>0,076*</b>	-0,009	-0,002	-0,044	-0,002	0,003	-0,014	0,010	0,012	0,005	-0,013	-0,035	-0,003
	P-valor	0,223	0,866	<b>0,045</b>	0,814	0,952	0,240	0,955	0,940	0,716	0,797	0,749	0,897	0,738	0,349	0,938
SLC18A1 rs1390938	Rho	-0,021	0,001	-0,004	-0,043	-0,030	-0,022	-0,039	0,015	0,005	0,004	0,016	-0,042	-0,040	-0,001	-0,039
	P-valor	0,583	0,974	0,911	0,254	0,426	0,550	0,296	0,694	0,890	0,908	0,678	0,263	0,286	0,974	0,303
SLC18A1 rs2270641	Rho	0,068	-0,039	0,058	-0,011	-0,004	-0,089	0,008	<b>0,156*</b>	0,144	0,072	0,091	<b>0,143*</b>	0,108	0,057	0,047
	P-valor	0,341	0,585	0,415	0,876	0,956	0,211	0,909	<b>0,028</b>	0,043	0,312	0,202	<b>0,044</b>	0,131	0,428	0,513
SLC18A2 rs363371	Rho	0,018	0,031	0,034	0,018	0,022	0,012	0,024	0,045	0,072	0,006	-0,019	0,067	0,049	<b>-0,154**</b>	0,020
	P-valor	0,626	0,405	0,366	0,634	0,552	0,752	0,518	0,230	0,052	0,875	0,609	0,075	0,192	<b>&lt;0,001</b>	0,587
MAOA rs3788862	Rho	<b>-0,078*</b>	0,016	0,015	-0,033	0,009	-0,030	-0,029	0,023	-0,004	-0,021	-0,002	-0,049	-0,045	0,024	-0,042
	P-valor	<b>0,036</b>	0,675	0,696	0,383	0,809	0,421	0,437	0,534	0,921	0,575	0,959	0,195	0,234	0,517	0,266
MAOA rs979605	Rho	0,049	0,042	0,046	-0,026	0,067	-0,038	<b>-0,180**</b>	0,036	0,061	0,085	0,032	<b>-0,179**</b>	-0,160**	-0,015	<b>-0,239**</b>
	P-valor	0,193	0,262	0,224	0,484	0,074	0,315	<b>&lt;0,001</b>	0,342	0,107	0,024	0,402	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,699	<b>&lt;0,001</b>
MAOB rs3027452	Rho	0,062	0,061	0,061	-0,042	0,058	-0,066	<b>0,356**</b>	0,048	<b>0,091*</b>	0,007	0,067	<b>0,282**</b>	<b>0,265**</b>	<b>0,083*</b>	<b>0,366**</b>
	P-valor	0,114	0,119	0,122	0,284	0,141	0,094	<b>&lt;0,001</b>	0,219	<b>0,020</b>	0,852	0,088	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,035</b>	<b>&lt;0,001</b>
HTR1A rs6295	Rho	-0,032	-0,033	0,028	<b>0,117**</b>	-0,027	0,013	-0,063	0,017	-0,011	0,024	0,028	0,037	0,020	<b>-0,078*</b>	-0,038
	P-valor	0,403	0,394	0,465	<b>0,003</b>	0,480	0,729	0,103	0,665	0,774	0,538	0,471	0,339	0,603	<b>0,044</b>	0,329
HTR2A rs6313	Rho	0,055	0,025	0,009	0,003	0,068	0,046	<b>-0,325**</b>	-0,026	-0,014	0,068	-0,055	<b>-0,306**</b>	<b>-0,287**</b>	-0,047	<b>-0,408**</b>
	P-valor	0,140	0,501	0,819	0,930	0,068	0,216	<b>&lt;0,001</b>	0,491	0,708	0,067	0,144	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,205	<b>&lt;0,001</b>
HTR2C rs3813929	Rho	0,001	-0,009	-0,045	0,003	-0,014	0,028	<b>0,152*</b>	-0,020	-0,051	-0,040	-0,034	<b>0,135**</b>	0,085	0,027	<b>0,155**</b>
	P-valor	0,987	0,820	0,229	0,937	0,702	0,460	<b>&lt;0,001</b>	0,595	0,171	0,287	0,364	<b>&lt;0,001</b>	0,024	0,470	<b>&lt;0,001</b>
COMT rs4633	Rho	0,030	-0,010	-0,001	-0,014	0,027	0,017	-0,004	0,035	-0,001	0,005	0,029	-0,028	-0,056	0,064	-0,017
	P-valor	0,423	0,780	0,982	0,709	0,476	0,652	0,925	0,348	0,969	0,886	0,441	0,456	0,130	0,084	0,645
COMT rs4680	Rho	0,027	-0,049	-0,031	0,002	0,008	0,045	0,030	0,024	-0,002	0,009	0,023	-0,005	-0,020	0,053	0,023
	P-valor															

	P-valor	0,475	0,187	0,408	0,967	0,829	0,227	0,426	0,514	0,957	0,818	0,540	0,897	0,594	0,159	0,543
COMT rs6269	Rho	0,018	0,062	0,041	0,003	0,024	-0,051	-0,011	0,000	0,000	-0,021	-0,034	0,039	0,036	-0,053	-0,027
	P-valor	0,657	0,117	0,301	0,937	0,543	0,203	0,783	0,997	0,999	0,592	0,391	0,324	0,367	0,180	0,492
COMT rs4818	Rho	-0,012	0,014	0,012	0,002	-0,037	-0,039	-0,027	-0,047	-0,019	-0,031	-0,047	0,011	0,037	-0,044	-0,029
	P-valor	0,755	0,718	0,747	0,967	0,324	0,302	0,470	0,211	0,609	0,407	0,208	0,771	0,317	0,235	0,442

Los datos no ajustados sugieren una consistencia en las asociaciones encontradas en MAOB, e incluso evidencian un efecto vinculado al *locus* de MAOA, sin embargo, es posible que este efecto se deba a un desequilibrio de ligamiento entre ambos SNPs ya que se encuentran a apenas 56Kb. Por otro lado, el mayor tamaño muestral nos genera una mayor confianza para profundizar en el análisis de otros posibles candidatos. En este punto, decidimos analizar en mayor profundidad aquellos SNPs que al menos se hayan asociado con p-valores <0.05 en al menos 2 subescalas de los distintos test. Este criterio aplicaba a *SLC18A1* rs2270641, los marcadores en MAOA rs979605, MAOB rs3027452, pero también a los SNPs en genes de transportadores *HTR2A* rs6313 y *HTR2C* rs3813929. Con esa selección de candidatos, realizamos las convenientes regresiones lineales teniendo en cuenta el efecto de sexo y edad en las distintas variantes. Tras este análisis, la tendencia observada por *SLC18A1* rs2270641 resultó no significativa tras ajustar por sexo y edad. En el caso de la variante en MAOA, únicamente fue significativo los niveles ajustados de TMD (Beta -0.225, p<0.001) para el test de POMS, y disfunción social crónica (beta=0.106, p=0.005), y depresión de nueva aparición (beta=-0.249, p<0.001). En lo que respecta a *HTR2A* y *HTR2C*, la regresión lineal confirmó su relación con el TMD (beta= -0.364, p<0.001 y beta=0.148, p<0.001, respectivamente). Sin embargo, la variante con una mayor consistencia siguió siendo el SNP que mapeaba MAOB (Tabla 11)

Tabla 11. Regresiones lineales ajustadas por sexo y edad.

		T-Score							CRONICO				NUEVA APARICIÓN			
		Tension	Depresion	Ira	Vigor	Fatiga	Amistad	TMD	Somatizacion	Ansiedad	DisSocial	Depresion	Somatizacion	Ansiedad	DisSocial	Depresion
MAOB rs3027452	Beta	0,096	0,081	0,083	-0,067	0,083	-0,113	0,348	0,04	0,111	-0,049	0,061	0,288	0,276	0,043	0,361
	P-valor	0,015	0,042	0,036	0,092	0,036	0,004	<0,001	0,311	0,005	0,218	0,128	<0,001	<0,001	0,272	<0,001

## Farmacogenómica del suplemento de triptófano en población general sana

Como hemos mencionado más arriba, el triptófano es el único precursor de la serotonina, la hormona que ayuda a regular funciones humanas clave como el apetito, la memoria, el estado de ánimo y el comportamiento sexual. Se han identificado conexiones entre la disfunción del sistema serotoninérgico y la etiología molecular y el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en una amplia gama de estudios. Se han presentado propuestas para coadministrar suplementos de triptófano junto con inhibidores de la recaptación de serotonina en pacientes con depresión mayor, y también para explotar el estado depresivo subterapéutico en poblaciones sanas. Sin embargo, las respuestas reportadas han sido muy diferentes y este efecto desigual puede explicarse en gran medida por diferencias genéticas interindividuales. En nuestro ensayo, diseñado en la Figura 8, estudiamos el cambio del estado de ánimo en 138 sujetos sanos utilizando tanto el test de Goldberg como de POMS para determinar los efectos de una suplementación diaria de 1 g de triptófano o placebo.

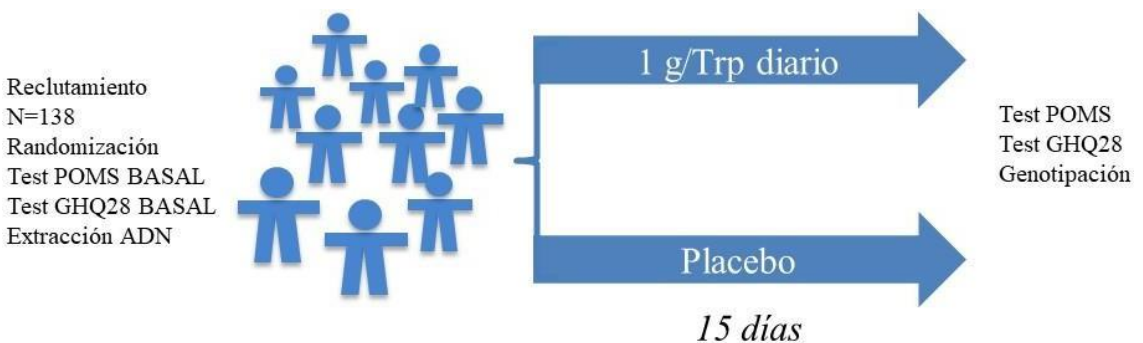


Figura 8. Diagrama del estudio de farmacogenética del Trp

Se reclutaron los participantes, todos de origen caucásico, entre voluntarios del entorno universitario. El grupo tenía una edad promedio de 21,7 años [rango: 19-50] y una sobrerrepresentación de mujeres (62%). El IMC promedio fue de 22,4 [rango: 19-39]. De los voluntarios iniciales, 58 (42%) completaron únicamente la evaluación inicial y, por lo tanto, no fueron incluidos en el análisis. El grupo suplementado con Trp tuvo una tasa de abandono del 40,7%, mientras que el grupo de placebo tuvo una tasa de abandono del 48%. Este aumento podría atribuirse a la falta de cualquier mejora percibida, pero en cualquier caso esta varianza no es estadísticamente significativa ( $\chi^2$  p-valor = 0,655). No se observaron diferencias en los niveles iniciales de los grupos placebo o Trp para ninguna de las variables calculadas a partir de las pruebas POMS y GHQ-28. Tampoco se encontraron diferencias estadísticas entre el grupo placebo y el grupo suplementado con Trp en cuanto a sexo, edad o índice de masa corporal. Cuando se examinaron las variantes analizadas, el mapeo de SNP a los autosomas se ajustaba al HWE (Tabla 12).

El incremento para cada subescala en estudio ( $\Delta$ ) se calculó para los voluntarios que completaron ambos cuestionarios al inicio y al final del tratamiento. También se estudió la interdependencia entre las diferentes subescalas de los cuestionarios GHQ-28 y POMS. Como se esperaba, las subescalas opuestas como Vigor y Depresión en GHQ-28 se correlacionaron negativamente, mientras que las subescalas de Ira, Depresión y Tensión se correlacionaron positivamente.

Table 12. Interdependencia de las distintas subescalas medidas

			GHQ (Δ T-Scores)						POMS (Δ)			
			Depresion	Ira	Vigor	Fatigue	Amistad	TMD	Somatization	Ansiedad	Disfuncion Social	Depresion
GHQ (Δ T-Scores)	Tension	Pearson (r) p-valor	0,639 <0,001	0,532 <0,001	-0,337 0,002	0,568 <0,001	-0,295 0,008	0,758 <0,001	0,472 <0,001	0,471 <0,001	0,440 <0,001	0,303 0,006
	Depresión	Pearson (r) p-valor		0,766 <0,001	-0,613 <0,001	0,687 <0,001	-0,380 0,001	0,932 <0,001	0,658 <0,001	0,607 <0,001	0,530 <0,001	0,538 <0,001
	Ira	Pearson (r) p-valor			-0,565 <0,001	0,596 <0,001	-0,476 <0,001	0,840 <0,001	0,543 <0,001	0,550 <0,001	0,493 <0,001	0,433 <0,001
	Vigor	Pearson (r) p-valor				-0,697 <0,001	0,508 <0,001	-0,708 <0,001	-0,618 <0,001	-0,463 <0,001	-0,516 <0,001	-0,391 <0,001
	Fatiga	Pearson (r) p-valor					-0,322 0,004	0,841 <0,001	0,566 <0,001	0,399 <0,001	0,486 <0,001	0,264 0,018
	Amistad	Pearson (r) p-valor						-0,380 0,001	-0,290 0,009	-0,343 0,002	-0,289 0,009	-0,210 0,062
	TMD	Pearson (r) p-valor							0,688 <0,001	0,604 <0,001	0,586 <0,001	0,482 <0,001
POMS (Δ)	Somatizacion	Pearson(r) p-valor								0,705 <0,001	0,633 <0,001	0,513 <0,001
	Ansiedad	Pearson(r) p-valor									0,459 <0,001	0,642 <0,001
	Disfuncion Social	Pearson(r) p-valor										0,427 <0,001

En general, ambas pruebas mostraron un alto grado de concordancia, aunque el mayor rango dinámico del GHQ-28 nos da una mayor confianza a la hora de asignarle una certidumbre los resultados. A continuación, analizamos en qué medida las puntuaciones  $\Delta T$  observadas estaban condicionadas por los niveles basales (Tabla 13).

Tabla 13. Correlación entre los niveles basales y el efecto de la suplementación con Trp.

		$\Delta T\_Score\_Tension$	$\Delta T\_Score\_Depression$	$\Delta T\_Score\_Ira$	$\Delta T\_Score\_Vigor$	$\Delta T\_Score\_Fatiga$	$\Delta T\_Score\_Amistad$	$\Delta T\_score\_TMD$	POMS_ $\Delta$ A	POMS_ $\Delta$ B	POMS_ $\Delta$ C	POMS_ $\Delta$ D
T_Score_Tension BASAL	Rho	-.357**	-0.206	-0.082	0.063	-0.107	-0.054	-.244*	-0.138	-.284*	-.273*	-0.223
	p-value	0,003	0,094	0,512	0,614	0,387	0,664	0,047	0,266	0,020	0,026	0,070
T_Score_Depression BASAL	Rho	-0.215	-.515**	-.300*	.396**	-.270*	.299*	-.404**	-0.239	-.368**	-.314**	-0.175
	p-value	0,081	0,000	0,014	0,001	0,027	0,014	0,001	0,051	0,002	0,010	0,157
T_Score_Anger BASAL	Rho	-0.173	-.367**	-.564**	.289*	-0.176	0.196	-.379**	-0.160	-0.227	-0.240	-0.077
	p-value	0,161	0,002	0,000	0,018	0,155	0,113	0,002	0,197	0,065	0,050	0,538
T_Score_Vigor BASAL	Rho	0.026	.248*	0.171	-.387**	.310*	-.253*	.267*	0.151	.258*	0.182	0.076
	p-value	0,836	0,043	0,167	0,001	0,011	0,039	0,029	0,222	0,035	0,140	0,542
T_Score_Fatiga BASAL	Rho	-.275*	-.422**	-.329**	.470**	-.571**	0.218	-.520**	-.257*	-.342**	-.301**	-0.209
	p-value	0,024	0,000	0,007	0,000	0,000	0,077	0,000	0,035	0,005	0,013	0,090
T_Score_Friendship BASAL	Rho	-0.050	0.056	0.109	-0.144	0.191	-.564**	0.037	0.019	0.128	0.125	-0.086
	p-value	0,687	0,655	0,379	0,243	0,121	0,000	0,764	0,879	0,301	0,313	0,489
T_score_TMD BASAL	Rho	-.267*	-.473**	-.396**	.381**	-.312*	0.155	-.464**	-0.239	-.368**	-.322**	-0.186
	p-value	0,029	0,000	0,001	0,001	0,010	0,212	0,000	0,051	0,002	0,008	0,132
POMS_A (Somatizacion) BASAL	Rho	-.277*	-.411**	-0.212	.284*	-.353**	0.093	-.401**	-.631**	-.528**	-.321**	-.360**
	p-value	0,023	0,001	0,085	0,020	0,003	0,456	0,001	0,000	0,000	0,008	0,003
POMS_B (Ansiedad) BASAL	Rho	-0.073	-0.141	-0.049	0.145	0.003	-0.016	-0.135	-0.223	-.644**	-.304**	-.383**
	p-value	0,556	0,254	0,696	0,242	0,980	0,897	0,276	0,070	0,000	0,012	0,001
POMS_C (Disfuncion Social) BASAL	Rho	-.294*	-.257*	-0.124	.279*	-0.204	0.027	-.278*	-.289*	-.309*	-.705**	-0.200
	p-value	0,016	0,036	0,317	0,022	0,097	0,829	0,023	0,018	0,011	0,000	0,104
POMS_D (Depresion) BASAL	Rho	-0.050	0.009	0.048	0.052	0.034	-0.088	-0.001	-0.087	-.316**	-0.165	-.577**
	p-value	0,686	0,943	0,700	0,674	0,784	0,478	0,997	0,482	0,009	0,182	0,000

Descubrimos que, en general, el cambio en cualquier subescala dependía en gran medida del punto de partida. Por ejemplo, el trastorno total del estado de ánimo del GHQ-28 (T-Score.TMD) se correlacionó negativamente con el  $\Delta$ T-Score.TMD ( $Rho=-0,464$ ,  $p < 0,001$ , Test de Spearman), lo que sugiere que el beneficio potencial de la suplementación fue desigual y cuanto más bajo sea el punto de partida, mejor será la recuperación del estado de ánimo. Por este motivo, los niveles basales también se incluyeron en el análisis de regresión. Cuando se evaluó la eficiencia de la suplementación con Trp, observamos que las subescalas del GHQ-28  $\Delta$ T-Score.TMD y  $\Delta$ T-Score.D y  $\Delta$ POMS.D fueron mayores en el grupo de placebo, lo que sugiere que la suplementación con Trp fue efectiva. Aunque se observó una tendencia clara, los resultados no fueron estadísticamente significativos. La alta variación encontrada en los resultados sugirió que el tratamiento podría no haber sido igualmente efectivo entre los diferentes voluntarios. Cuando se incluyeron SNP en el análisis, *MAOB* rs3027452 pareció correlacionarse con la eficiencia de la suplementación con Trp, y los sujetos con genotipos *MAOB* rs3027452 AA mostraron una menor eficacia del tratamiento. El genotipo más común (GG) tenía valores de  $\Delta$ POMS.D y  $\Delta$ T-Score. TMD de  $-0,45$  y  $-6,83$ , respectivamente, en contraste con los  $0,00$  y  $-1,85$  mostrados por el genotipo mutante (Tabla 14).

Tabla 14. Efecto del genotipo entre el incremento de medida tras la suplementación con Trp

			Δ T_Score Tension		Δ T_Score Depresion		Δ T_Score Ira		Δ T_Score Vigor		Δ T_Score Fatiga		Δ T_Score Amistad		Δ T_score TMD		Δ POMS Somatizacion		Δ POMS Ansiedad		Δ POMS Disfunction Social		Δ POMS Depresion	
			Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N
TPH1	rs1800532	GG	-0,68	18	-2,01	18	-4,37	18	6,02	18	-2,17	18	4,25	18	-3,03	18	-1,22	18	-1,50	18	-1,28	18	-0,83	18
		GT	-2,11	33	-3,18	33	-4,25	33	3,42	33	-4,89	33	0,61	33	-4,33	33	-0,76	33	-0,76	33	-0,67	33	0,03	33
		TT	-7,19	11	-6,33	11	-6,07	11	9,05	11	-8,59	11	2,42	11	-8,74	11	-1,64	11	-1,00	11	-1,18	11	-0,18	11
MAOA	rs3788862	AA	-5,46	9	-7,84	9	-5,68	9	9,58	9	-11,23	9	5,91	9	-9,02	9	-1,89	9	-1,22	9	-2,00	9	-0,67	9
		AG	-4,09	21	-4,90	21	-7,67	21	6,95	21	-5,51	21	3,17	21	-6,79	21	-1,76	21	-1,67	21	-1,52	21	-0,48	21
		GG	-1,44	34	-1,35	34	-2,70	34	2,73	34	-3,26	34	0,10	34	-2,68	34	-0,41	34	-0,53	34	-0,41	34	-0,06	34
MAOA	rs979605	AA	-3,03	9	-1,90	9	-2,18	9	4,92	9	-4,17	9	-1,11	9	-3,82	9	-1,89	9	-1,22	9	-2,11	9	-0,22	9
		AG	-3,31	21	-4,63	21	-5,80	21	6,21	21	-4,42	21	3,64	21	-5,60	21	-1,33	21	-1,62	21	-0,71	21	-0,43	21
		GG	-1,89	31	-3,04	31	-4,31	31	4,57	31	-4,99	31	1,29	31	-4,38	31	-0,65	31	-0,58	31	-0,77	31	-0,16	31
MAOB	rs3027452	AA	15,01	2	21,93	2	22,93	2	-8,85	2	13,85	2	-16,61	2	20,48	2	1,50	2	1,00	2	2,00	2	2,50	2
		AG	-4,43	8	-4,41	8	-4,42	8	-1,38	8	-1,63	8	2,91	8	-3,73	8	-1,75	8	-1,25	8	-1,38	8	0,00	8
		GG	-3,55	55	-4,37	55	-5,93	55	6,76	55	-6,64	55	2,48	55	-6,28	55	-1,04	55	-1,02	55	-1,13	55	-0,42	55
COMT	rs6269	AA	-3,37	19	-4,77	19	-5,65	19	5,24	19	-5,49	19	4,55	19	-5,61	19	-1,21	19	-1,16	19	-0,63	19	-0,37	19
		GA	-1,41	27	-2,40	27	-6,40	27	5,24	27	-5,85	27	0,74	27	-4,92	27	-0,78	27	-0,78	27	-0,70	27	-0,19	27
		GG	-0,68	12	1,03	12	1,64	12	3,87	12	1,36	12	0,28	12	0,35	12	-0,58	12	-0,50	12	-1,42	12	-0,33	12
COMT	rs4680	AA	-3,27	15	-5,08	15	-5,59	15	4,72	15	-6,30	15	4,87	15	-5,74	15	-1,67	15	-1,53	15	-0,73	15	-0,33	15
		AG	-1,89	26	-4,14	26	-7,15	26	4,60	26	-5,64	26	1,41	26	-5,66	26	-0,96	26	-1,19	26	-0,85	26	-0,31	26
		GG	-3,10	22	-1,21	22	-1,01	22	5,73	22	-3,04	22	0,30	22	-3,01	22	-0,73	22	-0,45	22	-1,23	22	-0,23	22

Los niveles de Trp están directamente relacionados con los niveles de la 5-HT a través de la síntesis, distribución y catabolismo tanto del Trp como de la 5-HT. El efecto de la suplementación con triptófano sobre el estado de ánimo se ha evaluado en numerosos estudios. El metabolismo o síntesis de 5-HT, su transporte y su catabolismo están mediados por varios genes polimórficos.

Se ha observado que el 90% de la 5-HT se encuentra en el intestino, un 5% en el cerebro y el otro 5% en la sangre, donde se almacena en las plaquetas (Fernstrom JD, 2021; Jenkins TA y cols, 2016; Young SN, 1989). Esta distribución está mediada por múltiples factores: en primer lugar, la absorción y la tasa de conversión de 5-HT en el intestino; en segundo lugar, la síntesis de 5-HT en tejidos periféricos y sangre, almacenado masivamente en plaquetas; y en tercer lugar, el catabolismo del propio triptófano por la 2,3-dioxigenasa y la triptófano 2,3-dioxigenasa, lo que da lugar a la formación de quinurenina y luego de niacina. Estos factores, junto con la restricción del paso de solutos por parte de la barrera hematoencefálica, parecen regular el desequilibrio de las concentraciones entre el SNC y los tejidos periféricos, actuando como una barrera protectora contra los efectos negativos de las altas concentraciones en el tejido nervioso.

En nuestro estudio, no pudimos determinar completamente el efecto directo de la suplementación con Trp sobre el estado de ánimo en una población sana, aunque hubo una tendencia general hacia la mejora. Nuestro análisis de la población basado en polimorfismos reveló una distribución de respuesta diferencial en dos polimorfismos funcionales. Se observó que tanto los polimorfismos *MAOA* como *MAOB* comprometen la mejora del estado de ánimo asociado a Trp. Según el eQTL mostrado para *MAOB* en el portal GTEx, esta enzima presenta mayor expresión en tejidos neurales y en ciertos tejidos clave como el cortex frontal y el hipocampo, el genotipo de rs3027452 se correlaciona con los niveles de *MAOB* (Tabla 15, Figura 9).



El genotipo *MAOB* rs3027452 AA representa las tasas de transcripción más bajas en el SNC, lo que se correlacionaría con una menor actividad y coincidiría con un aumento en la concentración de 5-HT. Este genotipo tiene una respuesta anímica muy negativa al tratamiento con triptófano que podría estar relacionada con un aumento excesivo de 5-HT. Por lo tanto, la base molecular de la influencia del polimorfismo *MAOB* en los estados de ánimo observados durante la suplementación con Trp no se deberá al efecto directo del *MAOB* en el SNC sino al aumento de la cantidad de Trp disponible para cruzar la barrera sangre-cerebro del SNC, causada por la menor actividad del genotipo periférico *MAOB* rs3027452 AA. Un efecto similar, ya mencionado anteriormente, se encontró con el polimorfismo *5-HTTLPR* del transportador 5-HT. Esto se ha asociado con un efecto negativo relacionado con el género dependiente del tratamiento con triptófano (Chouinard G, 1983). Finalmente, cabe señalar que nuestro estudio tiene algunas limitaciones importantes. El pequeño tamaño de la muestra y la intervención a corto plazo explican la pequeña magnitud del efecto observado en el grupo suplementado con Trp. Además, en futuros experimentos se registrarán algunos factores de confusión, como la actividad física, el consumo de alcohol y el estado de embarazo. Nuestros resultados resaltan un componente farmacogenético de la eficacia de la suplementación con Trp, centrándose en la contribución de ambas variantes genéticas de *MAOB*. Sin embargo, para confirmar este efecto de forma independiente, se llevarán a cabo estudios futuros durante un período de seguimiento más largo y con una muestra más grande.

## Conclusiones

- Los test de POMG y Goldberg en su modalidad online y autoadministrada se han revelado como una herramienta muy eficaz para reflejar el estado anímico de la población general, con valores que en las distintas dimensiones abarcaban todo el espectro no patológico de los estados de ánimo.
- Los test de POMS y Goldberg muestran un alto grado de redundancia, lo que aumenta la confianza en los resultados que muestran individualmente.
- En la población general, el genotipo de la variante rs3027452 del gen *MAOB*, referida a una menor actividad de la enzima degradadora de neurotransmisores, se asocia a mayores niveles de ansiedad, depresión, disfunción social y somatización tras ajustar por edad y sexo con el test de Goldberg, así como mayor tensión, depresión, ira, fatiga, y menor sentimiento de amistad y vigor en el test de POMS. Este polimorfismo podría servir como biomarcador para identificar a quienes tienen mayor riesgo de desarrollar variantes patológicas de dichos trastornos.
- El suplemento de triptófano mejoró los síntomas de ansiedad y depresión en un 65% de los participantes, especialmente entre aquellos con niveles de partida inferiores. Sin embargo, los datos no fueron estadísticamente significativos por lo que se hace necesario aumentar el tamaño muestral y/o el tiempo de tratamiento para confirmar la contribución de las variantes analizadas en la eficacia del tratamiento.

## Referencias

- Chmielewska N, Szyndler J, Maciejak P, Płaźnik A. Epigenetic mechanisms of stress and depression. *Psychiatr Pol*. 2019;53(6):1413-1428.
- Chouinard G. Bupropion and amitriptyline in the treatment of depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1983;44:121–129.
- Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015;29:459–525.
- Duncan LE, Keller MC. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2011;168(10):1041-9.
- Fernstrom JD. A perspective on the safety of supplemental tryptophan based on its metabolic fates. *J Nutr*. 2016;146:2601S–2608S.
- Fisher, R. A. The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*. 1919;52(2): 399–433.
- Garani R, Watts JJ, Mizrahi R. Endocannabinoid system in psychotic and mood disorders, a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110096
- Garpenstrand H, Ekblom J, Forslund K, Rylander G, Orelund L. Platelet monoamine oxidase activity is related to MAOB intron 13 genotype. *J Neural Transm*. 2000;107:523–530.
- Geha RM, Rebrin I, Chen K, Shih JC. Substrate and inhibitor specificities for human monoamine oxidase A and B are influenced by a single amino acid. *J Biol Chem*. 2001;276(13):9877-82
- Gibson EL. Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. *Proc Nutr Soc*. 2018;77:174–188.
- Goldberg, D. P. The detection of psychiatric illness by questionnaire. *British Medical Journal*, 1972;2:565-568.
- Hardy, G. H. Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 1908;28: 49–50.
- Hindmarch I. Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry*. 2002;17:294–299.
- Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, Coleman JRI, Hagenars SP, Ward J, Wigmore EM, Alloza C, Shen X, Barbu MC, Xu EY, Whalley HC, Marioni RE, Porteous DJ, Davies G, Deary IJ, Hemani G, Berger K, Teismann H, Rawal R, Arolt V, Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Tian C, Hinds DA; 23andMe Research Team; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Trzaskowski M, Byrne EM, Ripke S, Smith DJ, Sullivan PF, Wray NR, Breen G, Lewis CM, McIntosh AM. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-352.

- Jansson M, McCarthy S, Sullivan PF, et al. MAOA haplotypes associated with thrombocyte-MAO activity. *BMC Genet.* 2005;6:46.
- Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, et al. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients.* 2016;8:56.
- Kandel ER, Markram H, Matthews PM, Yuste R, Koch C. Neuroscience thinks big (and collaboratively). *Nat Rev Neurosci.* 2013;14:659-64.
- Lauer JW. Biochemical and clinical changes resulting from administration of mianserin and tryptophan to schizophrenic patients; the clinical aspects. *J Clin Exp Psychopathol.* 1958;19:110–113.
- Markus CR. Dietary amino acids and brain serotonin function; implications for stress-related affective changes. *Neuromolecular Med.* 2008;10:247–258.
- McCorvy JD, Roth BL. Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther.* 2015;150:129–142.
- McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1996 Feb;53(2):129-36.
- McNair DM, Lorr M, & Droppleman LF. Manual for the Profile of Mood States. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service. 1971.
- Melander H, Salmonson T, Abadie E, van Zwieten-boot B. A regulatory apologia—A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18:623–627.
- Morrissette DA, Stahl SM. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectrums.* 2014;19(S1):57–68.
- Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J Hist Neurosci.* 2012;21:366–392.
- Olivier, B., & van Oorschot, R. 5-HT1B receptors and aggression: a review. *European Journal of Pharmacology,* 2005;526, 207-217.
- Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology.* 2009;56:141-8.
- Olsen, RW., & Sieghart, W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of  $\gamma$ -aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. *Pharmacological Reviews,* 2008;60(3), 243-260.
- Owens MJ. Selectivity of antidepressants: from the monoamine hypothesis of depression to the SSRI revolution and beyond. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:5–10.
- Pare CM. Potentiation of monoamine oxidase inhibitors by tryptophan. *Lancet.* 1963;7(2):527–528.
- Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-tryptophan: basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Int J Tryptophan Res.* 2009;2:45–60.

- Rothman K., Hojas de cálculo para el análisis de Epidemiológico datos, Episheet 2015, [www.krothman.org/episheet.xls](http://www.krothman.org/episheet.xls)
- Royo JL, Caruz A, Marquez FJ, Real LM. Genética humana y enfermedades infecciosas. *Biología molecular y celular*, 2019; 2:63-114.
- Sanchez-Roige S, Gray JC, MacKillop J, Chen CH, Palmer AA. The genetics of human personality. *Genes Brain Behav* 2018:e12439.
- Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009;211-23.
- Sharma S, Powers A, Bradley B, Ressler KJ. Gene × Environment Determinants of Stress- and Anxiety-Related Disorders. *Annu Rev Psychol*. 2016;67:239-61.
- Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S, Morrissette DA. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets*. 2013;14(5):578-85.
- Stam NJ , Van Huizen F, Van Alebeek C, Brands J, Dijkema R, Tonnaer J A, Olijve W. Genomic organization, coding sequence and functional expression of human 5-HT2 and 5-HT1A receptor genes *Eur J Pharmacol*. 1992;227(2):153-62.
- Wacker D, Wang S, McCorvy JD, Betz RM, Venkatakrishnan AJ, Levit A, Lansu K, Schools ZL, Che T, Nichols DE, Shoichet BK, Dror RO, Roth BL. Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Receptor. *Cell*. 2017;168(3):377-389.e12.
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*. 2002;287:1840–1847.
- Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004;49:124–138.
- Weinberg, W. Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. *Jahreshefte des Vereins für vaterländische Naturkunde in Württemberg*. 1908;64: 368–382.
- Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(6):483-94.
- Young SN, Teff KL. Tryptophan availability, 5HT synthesis and 5HT function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1989;13:373.
- Young VR, Hussein MA, Murray E, Scrimshaw NS. Plasma tryptophan response curve and its relation to tryptophan requirements in young adult men. *J Nutr*. 1971;101:45–59.

## Anexos

QUESTION

Section 1 of 2



# POMS&GOLDBERG Tests

Form description

After section 1 Continue to next section

Section 2 of 2



# POMS&GOLDBERG

Description (optional)

Numero de Seguimiento \*

ej: 17011

Short answer text

Cuanto pesas? (Kg)

ej: 58,5

Short answer text

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



¿Que altura tienes?



Short answer text

### Edad

Short answer text

### Sexo

H=Hombre, M=Mujer

Short answer text

### Si tomas algun farmaco (habitualmente), dime cual:

ej: Omeprazol, Ibuprofeno, etc

Short answer text

### ESCALA DE POMS

Valora del 0 (nada) al 4 (muchisimo) como correlacionan los distintos adjetivos con tu estado de animo... DURANTE LA ULTIMA SEMANA

#### ...1. Amistoso

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

#### ...2. Tenso

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo



## ...3. Enfadado

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

## ...4. Rendido

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

## ...5. Infeliz

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

## ...6. Animado

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

## ...7. Arrepentido

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

## ...8. Agitado

Tr



	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...9. Malhumorado

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...10. Considerado

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...11. Triste

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...12. Activo

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...13. Con los nervios de punta

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo



...14. Irritable

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...15. Melancólico

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...16. Enérgico

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...17. Desesperanzado

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...18. Relajado

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...19. Rencoroso

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo



Nada






Muchisimo

...20. Comprensivo

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo

...21. Intranquilo

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo

...22. Inquieto

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo

...23. Fatigado

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo

...24. Servicial

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo

Tr



### ...25. Molesto

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

### ...26. Desanimado

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

### ...27. Resentido

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

### ...28. Nervioso

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

### ...29. Solo

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

### ...30. Desdichado



0



1



2

3



4



Nada

Muchisimo

...31. Alegre

0 1 2 3 4

Nada

Muchisimo

...32. Con rabia

0 1 2 3 4

Nada

Muchisimo

...33. Exhausto

0 1 2 3 4

Nada

Muchisimo

...34. Ansioso

0 1 2 3 4

Nada

Muchisimo

...35. Agresivo

0 1 2 3 4

Nada

Muchisimo



...36. Amable

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...37. Abatido

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...38. Desesperado

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...39. Débil

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...40. Desvalido

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo

...41. Cansado

	0	1	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchisimo



0 Tr

1

3

4



Nada






Muchisimo

...42. Furioso

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo

...43. Lleno de energía

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo

...44. De mal genio

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo

...45. Aterrorizado

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo

...46. Culpable

0 1 2 3 4

Nada






Muchisimo



	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchísimo

...48. Agotado

	0	1	2	3	4	
Nada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Muchísimo

## CUESTIONARIO DE GOLDBERG

Ya falta poco!

Elije la opción que se ajuste mejor a tu estado DURANTE LA ULTIMA SEMANA

A.1. ¿Te has sentido perfectamente bien de salud y en plena forma?

- Mejor que lo habitual
- Igual que lo habitual
- Mucho peor que lo habitual

A.2. ¿Has tenido la sensación de que necesitabas un reconstituyente?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual



No, en absoluto

- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

#### A.4. ¿Has tenido sensación de que estabas enfermo?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

#### A.5. ¿Has padecido dolores de cabeza?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

#### A.6. ¿Ha tenido sensación de opresión en la cabeza, o de que la cabeza le va a estallar?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

### A.7. ¿Has tenido oleadas de calor o escalofríos?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

### B.1. ¿Tus preocupaciones te han hecho perder mucho sueño?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

### B.2. ¿Has tenido dificultades para seguir durmiendo de un tirón toda la

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

### B.3. ¿Te has notado constantemente agobiado y en tensión?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual

- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

#### B.4 ¿Te has sentido con los nervios a flor de piel y malhumorado?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

#### B.5. ¿Te has asustado o has tenido pánico sin motivo?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

#### B.6. ¿Has tenido sensación de que todo se te viene encima?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

#### B.7. ¿Te has notado nervioso y “a punto de explotar” constantemente?

No, en absoluto

Tt



- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

### C.1. Te las has arreglado para mantenerte ocupado y activo?

- Más activo que lo habitual
- Igual que lo habitual
- Bastante menos que lo habitual
- Mucho menos que lo habitual

### C.2. Te cuesta más tiempo hacer las cosas?

- Menos tiempo que lo habitual
- Igual que lo habitual
- Mas tiempo que lo habitual
- Mucho mas tiempo que lo habitual

### C.3. ¿Has tenido la impresión, en conjunto, de que estás haciendo las cosas bien?

- Mejor que lo habitual
- Igual que lo habitual
- Peor que lo habitual
- Mucho Peor que lo habitual



- Más satisfecho que lo habitual
- Igual que lo habitual
- Menos satisfecho que lo habitual
- Mucho menos satisfecho que lo habitual

### C.5. ¿Has sentido que estás desempeñando un papel útil en la vida?

- Más útil de lo habitual
- Igual de útil que lo habitual
- Menos útil de lo habitual
- Mucho menos útil de lo habitual

### C.6. ¿Te has sentido capaz de tomar decisiones?

- Más que lo habitual
- Igual que lo habitual
- Menos que lo habitual
- Mucho menos que lo habitual

### C.7. ¿Has sido capaz de disfrutar de sus actividades normales de cada

- Más que lo habitual
- Igual que lo habitual
- Menos que lo habitual
- Mucho menos que lo habitual



### D.1. ¿Has pensado que no vales para nada?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

### D.2. ¿Has estado viviendo la vida totalmente sin esperanza?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

### D.3. ¿Has tenido el sentimiento de que la vida no merece la pena vivirse?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual
- Bastante más que lo habitual
- Mucho más que lo habitual

### D.4. ¿Has pensado en la posibilidad de “quitarse de en medio”?

- No, en absoluto
- No más que lo habitual



Mucho más que lo habitual

D.5. ¿Has notado que a veces no puedes hacer nada porque tiene los nervios desquiciados?

No, en absoluto

No más que lo habitual

Bastante más que lo habitual

Mucho más que lo habitual

D.6. ¿Has notado que desees estar muerto y lejos de todo?

No, en absoluto

No más que lo habitual

Bastante más que lo habitual

Mucho más que lo habitual

D.7. ¿Has notado que la idea de quitarse la vida te viene repentinamente a la cabeza?

Claramente, no

Me parece que no

Se me ha cruzado por la mente

Claramente, lo he pensado

Muchísimas gracias por tu tiempo!!!!

Description (optional)

---

---

