



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO  
ÁLVAREZ"



TESIS:

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE POLIMORFISMOS DEL  
RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT1A Y EL NIVEL DE SEVERIDAD DE  
PENSAMIENTOS SUICIDAS.

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN PSIQUIATRÍA PRESENTA:

Pavel Eden Arenas Castañeda

TUTOR

Dra. Cecilia Bautista Rodríguez

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## HOJA DE DATOS

### **Nombre del alumno autor del trabajo de tesis:**

Pavel Eden Arenas Castañeda

Correo electrónico: [pavel117@hotmail.com](mailto:pavel117@hotmail.com)

### **Nombre del tutor (a):**

Dra. Cecilia Bautista Rodríguez

Correo electrónico: [cecibau@aol.com](mailto:cecibau@aol.com)

### **Asesor Externo:**

Dr. José Humberto Nicolini Sánchez

Correo electrónico: [hnicolini@inmegen.gob.mx](mailto:hnicolini@inmegen.gob.mx)

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
MARCO TEÓRICO.....	2
SUICIDIO Y RIESGO SUICIDA .....	2
ACERCAMIENTO NEUROBIOLÓGICO .....	3
EPIDEMIOLOGÍA;.....	3
Estadística internacional;.....	3
Estadística en México.....	4
Reportes del servicio de urgencias del hospital “Fray Bernardino Álvarez” .....	6
ABORDAJE DEL PACIENTE CON CONDUCTAS SUICIDAS .....	7
Evaluación psiquiátrica .....	7
Evaluación de los pensamientos, planes y conductas suicidas.....	7
Estimación del riesgo suicida.....	8
Factores de riesgo psiquiátricos .....	9
Factores de riesgo médicos.....	10
Factores de riesgo familiares y genéticos.....	10
Factores de riesgo sociales .....	11
INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DEL RIESGO SUICIDA .....	11
Escala de medición .....	11
Biomarcadores en la valoración del riesgo suicida .....	12
Interleucinas .....	13
Colesterol.....	13
Monoaminooxidasa.....	13
Serotonina .....	13
Melatonina .....	14
Genética y enfermedad.....	15
Contribución genética al riesgo suicida.....	15
Estudios genéticos .....	16
JUSTIFICACION .....	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	19
HIPOTESIS .....	19
OBJETIVO.....	19
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	19

DISEÑO.....	19
MUESTRA.....	20
Población de estudio.....	20
Criterios de inclusión.....	20
Criterios de exclusión.....	20
Criterios de eliminación.....	20
Variables generales .....	20
INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	21
MINI Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica (MINI KID) .....	21
Escala de Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS).21	
Procedimiento .....	22
Análisis estadístico.....	22
Factibilidad .....	23
Consideraciones éticas .....	23
RESULTADOS .....	25
Características sociodemográficas de la muestra.....	25
Edad y género .....	25
Estado civil.....	25
Características clínicas de la muestra.....	25
Análisis estadístico .....	26
Frecuencias de genotipos.....	26
Polimorfismos y diagnóstico MINI Kid.....	28
Análisis de casos y controles .....	28
Genotipos y escala Columbia para valorar la seriedad de la ideación suicida .....	29
Polimorfismo rs1423691 e intensidad de la ideación suicida a través de la escala CSRSS .....	29
Polimorfismo rs6295 e intensidad de la ideación suicida a través de la escala CSRSS .....	30
DISCUSIÓN .....	32
CONCLUSIONES.....	33
RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA .....	35
ANEXOS .....	40

## **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Suicidio como una de las principales causas de muerte en México .....	5
Tabla 2. Principales diagnósticos de la muestra .....	26
Tabla 3. Número de diagnósticos de cada individuo .....	26
Tabla 4. Frecuencia de polimorfismos Rs1423691C/T y Rs6295C/G con respecto a diagnósticos .....	28
Tabla 5. Distribución de genotipos Rs6295 e intensidad de la ideación suicida en CSSRS .....	30
Tabla 6. Distribución de genotipos rs1423691 e intensidad de la ideación suicida en CSSRS .....	31

## **ÍNDICE DE GRÁFICAS**

Gráfica 1 Evolución de las tasa de mortalidad por suicidio en la República Mexicana	5
Gráfica 2 Frecuencia de genotipos rs1423691 .....	27
Gráfica 3. Frecuencia de genotipos rs6295.....	27

## **ÍNDICE DE ILUSTRACIONES**

Ilustración 1. Prevalencia de intento suicida por país.....	6
---	---

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

Anexo 1. Carta de aprobación por el comité de ética .....	40
Anexo 2. Carta de consentimiento informado.....	41
Anexo 3. Escala Columbia para Evaluar la Seriedad de la Ideación Suicida .....	42
Anexo 4. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional .....	43

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue identificar polimorfismos genéticos asociados a severidad de la ideación suicida medida con la escala Columbia. Se propuso obtener las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) rs6295 y rs1423691 del gen de serotonina *5HTR1A* en pacientes adolescentes hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro por intento suicida. Para la evaluación genética se obtuvo una muestra de sangre (15 cc en tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante) de cada uno de los pacientes, una vez finalizada la evaluación clínica. Se extrajo el ADN a partir de linfocitos, los polimorfismos fueron analizados mediante el análisis del DNA genómico amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa en un termociclador para Tiempo Real

Se realizó un análisis de casos y controles con proporción de 3 a 1 (1 caso por tres controles); el total de casos fue de 30 (n=30) y de controles de 90 (n=90). Se llevó a cabo la prueba de Chi cuadrada para la comprobación de hipótesis y se obtuvo el riesgo relativo de los polimorfismos. Se identificaron genotipos de riesgo tales como la variante T/T del genotipo rs1423691 (OR=4.8, X<sup>2</sup>= 6.56, p=0.0104) y el C/C del genotipo rs6295 (OR=5.042, X<sup>2</sup>=6.81, p=0.0090)

La presencia de puntajes de severidad valorados con la escala C-SSRS, en particular la intensidad de la ideación suicida, el antecedente de intentos suicidas previos, de autolesiones no suicidas y el grado de letalidad potencial mostraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que presentaron el polimorfismo rs 6295C/G con respecto a las otras dos variantes

**PALABRAS CLAVE:** Suicidio, polimorfismo, intento suicida

## **INTRODUCCIÓN**

El suicidio es un fenómeno complejo que se encuentra en aumento en muchas áreas geográficas de la república mexicana, de acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS) es la tercera causa de muerte más frecuente entre 15 a 24 años de edad, y la sexta causa de muerte para aquellos de entre 5 a 14 años de edad. Hasta el momento se considera a la evaluación psiquiátrica como el método esencial para el abordaje de pacientes suicidas, sin embargo no siempre es posible llevarlo a cabo por lo que es necesario desarrollar mecanismos que faciliten el abordaje de estos pacientes en distintos niveles de atención en salud. Por tal motivo la intención de este estudio fue identificar polimorfismos genéticos asociados a suicidio como parte del abordaje multidisciplinario, ya que sabemos que involucra factores biológicos, medioambientales e incluso la presencia de enfermedades psiquiátricas

## **MARCO TEÓRICO**

### **SUICIDIO Y RIESGO SUICIDA**

**Suicidio:** muerte autoinfligida con pruebas (ya sea explícita o implícita) de que la persona tenía el deseo de morir.

**Intento de suicidio:** auto lesión no letal con la finalidad de ocasionar la muerte en la que existen pruebas ya sea explícitas o implícitas de que la persona deseaba morir.

Intento de suicidio abortado; conductas auto lesivas con la evidencia ya sea explícita o implícita de que la persona deseaba morir pero que detuvo el intento antes de ocasionarse daños físicos

**Ideación suicida;** pensamientos de ocasionarse la muerte a sí mismo; La ideación suicida puede variar en gravedad en función de la especificidad de los planes de suicidio y el grado de intención suicida.

**Intencionalidad suicida;** deseo subjetivo de quitarse la vida<sup>1</sup>

**Polimorfismo de nucleótido simple;** variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base. Una de estas variaciones debe darse al menos en un 1% de la

población para ser considerada como un SNP. Si no se llega al 1% se considera una mutación puntual.

## **ACERCAMIENTO NEUROBIOLÓGICO**

El suicidio es un fenómeno complejo que involucra factores biológicos, medioambientales e incluso la presencia de enfermedades psiquiátricas.<sup>2</sup>

En la actualidad existe suficiente evidencia sobre la vulnerabilidad genética del suicidio que incluye;<sup>2</sup>

1. Alteraciones en la regulación de neurotransmisores; se ha investigado la participación de diversos neurotransmisores y receptores tales como dopamina, acetilcolina, receptores opioides, glutamato GABBA, pero el receptor de serotonina 5-HT1A es el que más ampliamente se ha investigado y se sospecha, tiene relación con la conducta violenta del suicidio.<sup>2</sup>

2. Reacciones a estrés anormales observadas a diversos niveles del eje hipotálamo-hipófisis- adrenal<sup>2</sup>

3. Metabolismo anormal de lípidos ya que se han observado alteraciones en niveles plasmáticos sobre todo de colesterol. Existe la teoría de que la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol está vinculada con la baja actividad serotoninérgica<sup>3</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA;**

*ESTADÍSTICA INTERNACIONAL;*

Aproximadamente 1 millón de personas al año mueren por suicidio<sup>4</sup>. En la actualidad el suicidio ocupa el séptimo de lugar de causa de muerte en alrededor del mundo<sup>6</sup>.

En los Estados Unidos, el suicidio ocasiona el 1.3 del total de las muertes por año. Se ha informado que por cada persona que consuma un suicidio 8 a 10 personas llevan a cabo un intento suicida y la persona que consuma el suicidio llevo a cabo de 8 a 25 intentos suicidas<sup>5</sup>

Existen diferencias estadísticas con respecto a la edad, género y raza; se calcula que se consuma el suicidio 4 veces más frecuente en hombres con respecto a mujeres<sup>5</sup>

Se ha determinado que hasta un 75 % de las personas que cometieron suicidio tuvieron contacto en el primer nivel de atención y solo un 25% de las personas que cometieron suicidio tuvieron contacto con servicios de atención psiquiátrica. A pesar de ello no existe información si el aumento en el tamizaje de suicidio en el primer nivel de atención disminuya el suicidio consumado<sup>7</sup>.

Los pensamientos suicidas y el comportamiento suicida, son motivos graves y frecuentes de atención en las unidades de urgencias psiquiátricas.<sup>3</sup> Se estima que la cifra de intentos suicidas no letales tiene una frecuencia de 10 a 40 veces mayor con respecto a cada suicidio consumado<sup>4</sup>

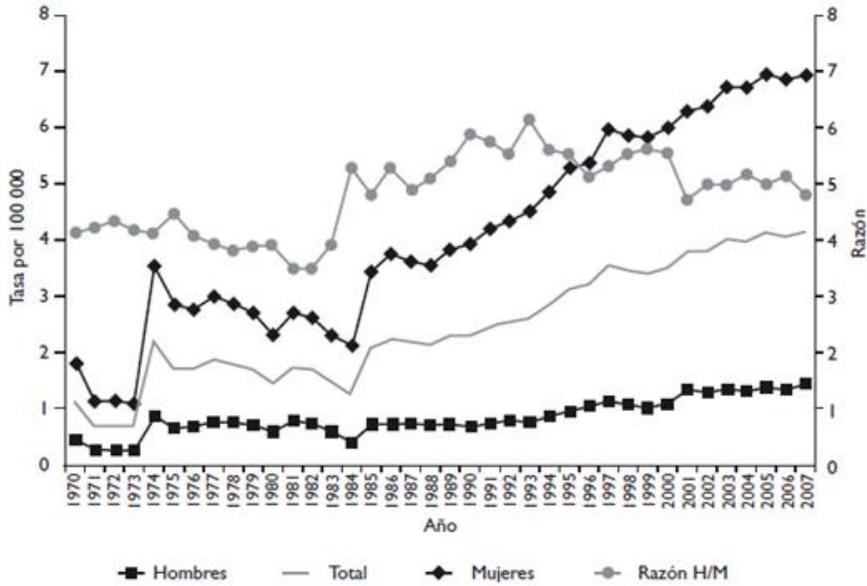
#### *ESTADÍSTICA EN MÉXICO*

La situación en México ha tenido variaciones importantes; en un estudio epidemiológico que abarca de 1970 a 1994, se indicaba que en 1970 hubieron 554 defunciones por suicidio en toda la república mexicana, lo que correspondía a una tasa de 1.13 suicidios por cada 100,000 habitantes, para 1994 se reportó una tasa de 2.89 por cada 100,000 habitantes<sup>39</sup>.

El reporte del INEGI del 2005 indica que ocurrieron 3553 muertes por suicido en la república mexicana, siendo el método más frecuente la estrangulación, mayoritariamente en hombres entre 15 y 24 años<sup>8</sup>

En el 2007 las estadísticas informaron de 4388 muertes por suicidio lo que corresponde a una tasa de 4.12 por cada cien mil habitantes y un incremento del 275% de suicidios con respecto a 1970<sup>39</sup>.

**Gráfica 1 Evolución de las tasa de mortalidad por suicidio en la República Mexicana**



1

Los reportes recientes sobre suicidio en México muestran que se ubica dentro de las primeras causas de muerte en nuestro país, llegando a ser la tercera causa en la población de 15 a 24 años de edad, como se muestra en la siguiente figura<sup>39</sup>.

**Tabla 1. Suicidio como una de las principales causas de muerte en México**

SUICIDIO COMO UNA DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE, POR GRUPOS DE EDAD. MÉXICO, 2007

Grupo de edad	n	% hombres	Tasa	Lugar entre las causas de mortalidad
< 15	138	60.9	0.43	5
15 a 19	522	73.2	4.98	3
20 a 24	687	80.5	7.13	3
25 a 29	587	84.0	6.60	4
30 a 34	551	85.3	6.52	5
35 a 39	419	85.9	5.41	7
40 a 44	345	82.3	5.09	10
45 a 49	278	82.0	4.90	16
50 a 54	213	82.6	4.76	22
55 a 59	130	88.5	3.76	30
60 a 64	115	87.0	4.27	32
65 a 69	124	92.7	6.02	33
70 a 74	104	90.4	6.91	41
75 a 79	69	84.1	6.71	43
80 a 84	45	100.0	7.04	44
85 y mas	36	91.7	6.59	49

<sup>1</sup> Tomado de; *Guilherme Borges, Ricardo Orozco, M en C, Corina Benjet, Maria Elena Medina-Mora. Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual salud pública de México / vol. 52, no. 4, julio-agosto de 2010*

Se ha reportado que en nuestro país que el 4.26 % de las población tuvo algún intento suicida antes de los 29 años, según la encuesta nacional de adicciones<sup>39</sup>. Y hay una estrecha relación con lo reportado a nivel internacional como se muestra en el siguiente mapa.

**Ilustración 1. Prevalencia de intento suicida por país**



2

#### *REPORTES DEL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ"*

De acuerdo a la estadística con la que cuenta el servicio de urgencias de esta institución, en el periodo correspondiente de enero a junio del 2012, se valoraron 690 pacientes con riesgo suicida, de los cuales 463 habían cursado con algún intento suicida. En el semestre correspondiente de julio de diciembre del 2012 se valoraron 1147 pacientes por riesgo suicida de los cuales 705 habían presentado algún intento suicida.

Con respecto a lo reportado en el transcurso de este año; en el primer trimestre correspondiente de enero a marzo se atendieron a 673 pacientes por riesgo suicida de los cuales 550 habían presentado algún intento suicida y en el trimestre de abril a junio se atendieron a 737 pacientes con riesgo suicida, 493 de ellos por intento de suicidio.

Dichos datos muestran variaciones importantes de lo atendido en el servicio de urgencias y dan un panorama general de la gran cantidad de pacientes atendidos por una entidad psiquiátrica grave.

<sup>2</sup>Tomado de; Guilherme Borges, Ricardo Orozco, M en C, Corina Benjet, Maria Elena Medina-Mora. Suicidio y conductas suicidas en México:retrospectiva y situación actual salud pública de México / vol. 52, no. 4, julio-agosto de 2010

## **ABORDAJE DEL PACIENTE CON CONDUCTAS SUICIDAS**

### *EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA*

La evaluación psiquiátrica es el método esencial para el abordaje de pacientes suicidas, sin embargo no siempre es posible llevarlo a cabo por diversas causas<sup>9</sup>.

Diversas investigaciones han llevado a la conclusión de que el abordaje de pacientes suicidas en el primer nivel de atención es primordial; en un revisión que incluyó 40 artículos se encontró que más del 75 % de personas que cometieron suicidio recibieron atención en servicios de primer nivel en un lapso de un año antes de haber fallecido y solo el 25 % recibieron atención en servicios de atención mental<sup>10</sup>

A pesar de dichas observaciones, los esfuerzos que se han realizado en la detección de pacientes con riesgo suicida en el primer nivel de atención no ha revelado disminución en la incidencia del suicidio<sup>10</sup>

### *EVALUACIÓN DE LOS PENSAMIENTOS, PLANES Y CONDUCTAS SUICIDAS*

La evaluación psiquiátrica de pacientes con riesgo debe contemplar diversos aspectos que se mencionan a continuación<sup>9</sup>

- a) Evaluación de la suicidabilidad al momento de la valoración
  - a. Pensamientos suicidas o de autoagresión, planes, conductas o intentos suicidas
  - b. Métodos específicos para llevar a cabo el suicidio; valorar su letalidad y la expectativa que el paciente tiene de la letalidad así como la disponibilidad del método mencionado
  - c. Descartar si hay presencia de desesperanza, impulsividad, anhedonia, crisis de ansiedad o ansiedad generalizada
  - d. Razones para vivir y planeación a futuro
  - e. Consumo de alcohol u otras sustancias
  - f. Planes o intención de dañar a terceras personas
- b) Descartar la presencia de enfermedad psiquiátrica

- a. Investigar signos y síntomas de enfermedades psiquiátricas con particular atención en trastornos depresivos, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad
  - b. Antecedentes de diagnósticos psiquiátricos incluyendo tratamiento, inicio, evolución, hospitalizaciones psiquiátricas
- c) Antecedentes
- a. Intentos suicidas previos ya sea fallidos o abortados
  - b. Conductas de riesgo
  - c. Enfermedades médicas, tratamientos, cirugías u hospitalizaciones
  - d. Historia familiar de enfermedades psiquiátricas, abuso de sustancias, intentos suicidas o suicidios
- d) Situación psicosocial actual
- a. Estresores psicosociales crónicos o agudos como pérdidas personales, dificultades económicas, abusos físicos o sexuales
  - b. Funcionamiento laboral; evaluar la situación de vida actual
  - c. Presencia de soporte familiar o social
  - d. Situación familiar
- e) Fortalezas y vulnerabilidades personales
- a. Capacidades de afrontamiento
  - b. Rasgos de personalidad
  - c. Respuestas previas a estresores
  - d. Capacidad de tolerancia al sufrimiento psicológico y forma de satisfacer necesidad psicológicas

#### *ESTIMACIÓN DEL RIESGO SUICIDA*

A pesar de que las ideas suicidas y los intentos suicidas previos se asocian a un incremento de suicidio consumado, un porcentaje importante de estos pacientes no lo consumarán<sup>11</sup>.

Las estadísticas reportadas en los Estados Unidos reportan que aproximadamente un 0.7 % de la población en general han tenido algún intento suicida y el 5.6% han presentado ideas suicidas. Asimismo, se reporta que el suicidio ocurre en 10.0

personas por cada 100,000, lo que representa el 0.0107 % de la población general por año<sup>11</sup>.

Esta situación estadística hace que sea imposible predecir el suicidio únicamente con base a los factores de riesgo<sup>11</sup>.

Los factores de riesgo identificados que se asocian con mayor importancia al riesgo suicida son<sup>11</sup>;

- Presencia de enfermedad psiquiátrica
- Sintomatología psiquiátrica como desesperanza, ansiedad, insomnio, agitación e ideación suicida
- Estresores psicosociales
- Enfermedades médicas

#### *FACTORES DE RIESGO PSIQUIÁTRICOS*

Es necesario describir lo observado hasta el momento ya que la presencia de alguna enfermedad psiquiátrica se relaciona con más del 90% de los suicidios en todo el mundo y de estos, los trastornos afectivos (depresión mayor y trastorno bipolar) están involucrados en el 50%, el abuso de alcohol o sustancias con el 25%, la psicosis con el 10 % y los trastornos de personalidad con el 10%<sup>12</sup>.

Así que se, se puede predecir que más del 15 % de los pacientes con alguno de los trastornos afectivos mencionados consumará el suicidio, lo que representa un riesgo 30 veces mayor que la población en general<sup>12</sup>

En un seguimiento que se realizó a 1000 pacientes con trastorno afectivos durante 10 años, observaron que los pacientes que cometieron suicidio durante el primer año de seguimiento presentaban insomnio global, anhedonia, dificultad para la concentración, agitación psicomotriz, abuso de alcohol, ansiedad y ataques de pánico. La ideación suicida, la desesperanza y los intentos suicidas previos se observaron con mayor frecuencia en pacientes que llevaron a cabo el suicidio después del año de seguimiento<sup>13</sup>.

Con lo que respecta al consumo de alcohol y sustancias, las observaciones indican que el riesgo es particularmente importante después de 9 años de la aparición de la adicción y el mayor porcentaje de personas que cometieron suicidio presentaban además algún trastorno afectivo. 20% de las personas que consumaron el suicidio se encontraban intoxicadas<sup>14</sup>

Se estima que el 10 % de los pacientes con esquizofrenia cometerán suicidio principalmente en los periodos de mejoría sintomática de la esquizofrenia o en periodos de presión. Parece ser más alto el riesgo en hombres jóvenes recientemente diagnosticados, en pacientes crónicos con múltiples recaídas, presencia de acatisia o si existe la presencia alucinaciones imperativas de autoagresión<sup>15</sup>

Entre el 4 y 10 % de los pacientes con trastorno límite de la personalidad y el 5% de pacientes con trastorno disocial de la personalidad consuman el suicidio, principalmente si existe algún trastorno afectivo asociado<sup>16</sup>

#### *FACTORES DE RIESGO MÉDICOS*

Se ha documentado suficiente sobre el riesgo incrementado en el suicidio asociado a diversas enfermedades médicas, principalmente aquellas de naturaleza crónica o que son de gravedad<sup>17</sup>.

Se estima que del 35 al 40 % de los suicidios consumados están asociados a alguna enfermedad médica <sup>17</sup>.

Estas enfermedades incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el cáncer, traumatismo craneoencefálico, epilepsia, esclerosis múltiples, corea de Huntington, síndromes cerebrales, lesiones de la médula espinal , hipertensión, enfermedades cardiopulmonares, ulcera péptica insuficiencia renal crónica, enfermedad de Cushing, artritis reumatoide, y porfiria<sup>17</sup>

#### *FACTORES DE RIESGO FAMILIARES Y GENÉTICOS*

Los antecedentes familiares de suicidio o enfermedad psiquiátrica tienen un impacto importante en el incremento del riesgo suicida. Entre el 7 y 14 % de los pacientes

con intentos suicidas tienen antecedentes familiares<sup>18</sup>. Existe evidencia que las tasas de suicidio son mayores en gemelos homocigóticos<sup>18</sup>

#### *FACTORES DE RIESGO SOCIALES*

El riesgo suicida se considera que es mayor en personas solteras, divorciadas, separadas, que se encuentran aisladas socialmente, desempleadas o que han sufrido pérdidas significativas recientes<sup>12</sup>

A pesar de que se ha encontrado evidencia de la influencia de múltiples factores en el incremento del riesgo suicida, aun no se cuenta con algún instrumento de medición que logre la detección con mayor claridad y de esta forma disminuir la incidencia del suicidio<sup>12</sup>.

En América Latina también se han realizado estudios con la finalidad de cuantificar los factores de riesgo asociados al suicidio o intentos suicidas que muestran como un factor de riesgo importante a los trastornos afectivos

### **INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DEL RIESGO SUICIDA**

#### *ESCALAS DE MEDICIÓN*

Se han desarrollado diversas escalas de valoración, ya sea auto aplicables o aplicadas por el clínico, que miden diversos aspectos como pensamientos suicidas, conductas suicidas, síntomas asociados. Han sido adecuadamente validadas y han tenido gran utilidad como instrumentos de investigación, sin embargo su aplicación clínica generalizada aun es cuestionable<sup>1</sup>.

Pocas escalas han sido valoradas en estudios prospectivos y han mostrado tener un bajo poder predictivo del suicidio y tasas altas de falsos positivos<sup>1</sup>

- a) Escala para ideación suicida; consta de 19 ítems y es aplicada por el clínico. Se trata de una escala que cuantifica y evalúa la gravedad de los pensamientos suicidas, o grado de seriedad e intensidad con el que alguien está pensando en suicidarse. Se divide en cuatro secciones que recogen una serie de características relativas a la actitud hacia la vida/muerte; pensamientos o deseos suicidas; plan de intento de suicidio y realización del

intento planeado. En la última sección se examinan los intentos de suicidio previos<sup>19</sup>.

- b) Cuestionario de conducta suicida; es un instrumento autoaplicado que mide los pensamientos suicidas y las conductas suicidas. Consta de 14 ítems que valoran intentos suicidas, ideación suicida y actos suicidas<sup>1</sup>
- c) Inventario de razones para vivir; es un instrumento autoaplicado consta de 48 ítems diseñado para evaluar las razones para vivir . Se agrupa en 7 subescalas diferentes: supervivencia y afrontamiento, responsabilidad con la familia, preocupación por los hijos, miedo al suicidio, miedo a la desaprobación social y objeciones morales<sup>1</sup>.
- d) Escala de desesperanza de Beck; es un instrumento autoaplicado, diseñado para evaluar, desde el punto de vista subjetivo, las expectativas negativas que una persona tiene sobre su futuro y su bienestar, así como su habilidad para salvar las dificultades y conseguir el éxito en su vida. Las puntuaciones obtenidas en desesperanza son un predictor útil de posible suicidio. Consta de 20 ítems a los que el individuo ha de responder verdadero o falso<sup>20</sup>.
- e) Escala de ideación suicida de Beck; evalúa las características de la tentativa suicida (circunstancias que la produjo, actitud ante la vida y la muerte, pensamientos y conductas alrededor del episodio suicida, consumo de alcohol y otras circunstancias relacionadas. Es un instrumento heteroaplicado, consta de 20 ítems. Consta de 3 partes; una subjetiva, objetiva y otros aspectos<sup>21</sup>

#### *BIOMARCADORES EN LA VALORACIÓN DEL RIESGO SUICIDA*

Se han realizado diversas investigaciones con la finalidad de encontrar parámetros biológicos en pacientes con riesgo suicida que cursan con diversas enfermedades y a pesar de que se han encontrado resultados interesantes, aun no se ha logrado establecer parámetros fiables que sean auxiliares en el abordaje de pacientes con riesgo suicida<sup>1</sup>.

### *INTERLEUCINAS*

Se han reportado estudios que muestran alteraciones en las concentraciones de interleucina 2 en paciente que cursaron con intentos suicidas comparado con sujetos sanos, sin embargo no hay más reportes de estudios similares<sup>22</sup>.

### *COLESTEROL*

Existen reportes epidemiológicos en los cuales se han observado una relación entre la reducción del colesterol en plasma y un aumento de las tasas de mortalidad por suicidio, sin embargo los resultados tampoco se han replicado y no se ha logrado una explicación satisfactoria de porque las alteraciones del colesterol reflejarían un incremento en el riesgo de suicidio<sup>23</sup>.

A partir de dichas observaciones se han postulado hipótesis en las que involucran al colesterol y el metabolismo de la serotonina y la dopamina<sup>24</sup>.

### *MONOAMINOOXIDASA*

En un estudio longitudinal realizado en 1994, los investigadores observaron que existían niveles más bajos de monoaminoxidasa B (MAO B) en plaquetas de pacientes consumidores de alcohol e intentos suicidas<sup>25</sup>.

Estudios posteriores identificaron que los genes que codifican para la MAO B estaban asociados al diagnóstico de dependencia a alcohol por lo que la especificidad del papel de la MAO B como marcador de riesgo suicida fue poco confiable<sup>23</sup>.

### *SEROTONINA*

Las monoaminas han sido objeto de diversos estudios para establecer parámetros relacionados con la depresión y el suicidio concluyendo que el comportamiento alterado de la serotonina es el que más se ha relacionado<sup>26</sup>.

Existe suficiente evidencia e investigación acerca de las alteraciones neuroquímicas de la serotonina y su relación con diversas enfermedades neuropsiquiátricas tales como esquizofrenia, trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, etc. Asimismo, diversas investigaciones revelan su participación en la conducta agresiva y suicida<sup>26</sup>.

Estas alteraciones serotoninérgicas se observaron a través de la detección de niveles bajos del metabolito 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cerebroespinal, también en los estudios realizados en plaquetas de víctimas de suicidio que mostraban alteraciones del receptor de serotonina 5-HT<sub>2</sub><sup>27</sup>.

De acuerdo a la evidencia que existe hasta el momento, el funcionamiento de la serotonina tiene un papel primordial en la fisiopatología del suicidio por lo que es necesaria la investigación enfocada al comportamiento de la serotonina y las moléculas asociadas<sup>26</sup>.

### *MELATONINA*

Existe la necesidad de identificar biomarcadores con alta sensibilidad y especificidad, que sean de utilidad como auxiliares en la toma de decisiones para el abordaje de diversas enfermedades incluyendo las psiquiátricas<sup>33</sup>.

Con lo que respecta al suicidio y la conducta suicida se han realizado esfuerzos en identificar elementos biológicos relacionados<sup>33</sup>.

Se han observado niveles plasmáticos disminuidos de colesterol, bajas concentraciones de serotonina en plasma y cambios neuroendocrinos como alteraciones en los niveles plasmáticos de cortisol<sup>33</sup>.

Recientemente fue reportado un estudio de Shoji Yano y cols. En el que observaron relación entre los niveles de melatonina urinarios y plasmáticos con el metabolismo de la serotonina en el SNC en pacientes con fenilcetonuria<sup>34</sup>.

Se han publicado estudios que reportan alteraciones de los niveles de melatonina urinarios en pacientes con síntomas graves de depresión<sup>35</sup>, así como retraso de la fase de secreción<sup>36</sup>

Sin embargo también existen reportes en los cuales no existen diferencias de los niveles de melatonina en pacientes con depresión leve o moderada lo que ha llevado a postular que los cambios que se encuentran en pacientes con depresión grave<sup>37</sup>.

Debido a la alta relación demostrada en entre la melatonina y el funcionamiento cerebral, sobre todo con lo que respecta al comportamiento de la norepinefrina, se presume que el medir niveles periféricos de melatonina puede ser un instrumento valioso y clínicamente accesible, no solo en el abordaje de las diversas enfermedades psiquiátricas, si no, también en la respuesta a psicofármacos<sup>38</sup>.

## **GENÉTICA Y ENFERMEDAD**

En la actualidad existe una investigación intensa en el campo de la medicina molecular tales como los proyectos del genoma humano, la terapia genética, prevención de enfermedades genéticas por mencionar algunas.<sup>49</sup>

Los cambios genéticos representan una gran proporción de los trastornos psiquiátricos y las variantes genéticas.<sup>49</sup>

El primer acercamiento de la psiquiatría asociada a alteraciones moleculares y celulares que generan cambios a nivel genómico fue a través del “genotipo”. Esto ha permitido que se identifiquen centenares de “locis” en el genoma humano relacionados con trastornos psiquiátricos como el autismo y la esquizofrenia.<sup>49</sup>

De acuerdo a lo anterior, la psiquiatría se enfrenta al reto de mejorar diagnósticos y tratamientos con base a los hallazgos moleculares, celulares y bioquímicos relacionados con una enfermedad.<sup>49</sup>

Existen diversas estrategias para el análisis del ADN, una de ellas es el estudio de *polimorfismos*, los cuales son variaciones en la secuencia del ADN detectable en al menos el 1% de la población. Gran cantidad de los polimorfismos no tienen una consecuencia biológica, sin alterar el fenotipo.

## **CONTRIBUCIÓN GENÉTICA AL RIESGO SUICIDA**

Se sabe con claridad que la conducta suicida está relacionada a diversos factores, uno de ellos que se ha investigado ampliamente y que se ha demostrado que guarda una relación estrecha con la predisposición genética. Desde la década de los 90's se han publicado diversos estudios en gemelos homocigóticos que demuestran que la tasa de intentos de suicidio es hasta de 17 veces mayor. Asimismo los estudios en adopciones han mostrado una frecuencia de intentos de suicidio de hasta 6 veces mayor en hermanos biológicos.<sup>41 42</sup>

La heredabilidad del suicidio y de la conducta suicida se ha relacionado con dos factores; el riesgo de heredar algún trastorno psiquiátrico y el riesgo de heredar diversos rasgos de personalidad como agresividad e impulsividad.<sup>41</sup>

## **ESTUDIOS GENÉTICOS**

De acuerdo a los hallazgos neurobiológicos asociados al suicidio, se sabe que las alteraciones en el funcionamiento del neurotransmisor serotonina están estrechamente relacionadas por lo que se ha buscado evidencia genética que lo sustente.<sup>41</sup>

Los principales estudios se basan en conocer el papel que juega el sistema serotoninérgico en la conducta suicida y esto ha sido posible gracias a que se logró aislar la molécula 5- hidroxitriptamina (5-HT) desde 1948<sup>42</sup>

*Triptofano Hidroxilasa (TPH)*: es la enzima que limita la biosíntesis de la serotonina. Existen dos isoformas, la TPH1 que se expresa en tejidos periféricos y es la que se ha estudiado ampliamente, sin embargo no se han logrado replicar los resultados que la relacionen con la conducta suicida. La isoforma TPH 2 se expresa en el sistema nervioso central, se localiza en el cromosoma 12q15 diversas investigaciones actuales se realizan con la finalidad de detectar polimorfismos y haplotipos cerca de esta región.<sup>41,42</sup>. Se han localizado dos polimorfismos como candidatos relacionados con la conducta suicida, localizados en el intrón 7; sustituyen a una adenosina por una citosina en el nucleótido 779 (A779C) y en el 218 (A218C)<sup>42</sup>. Sin embargo se requieren más estudios para replicar los resultados de acuerdo a lo que reporta en un meta análisis que revela que existe una asociación significativa en estos polimorfismos y la conducta suicida<sup>43</sup>

*Transportador de serotonina (5-HTT)*. Esta molécula es sintetizada por el gen *SLC6A4*, localizado en el brazo largo del cromosoma 17<sup>43</sup>. Solo un estudio ha reportado relación estrecha de polimorfismos de este gen con víctimas de suicidio<sup>44</sup>. Otros estudios han identificado polimorfismos en este gen asociados a trastornos de ansiedad, rasgos de personalidad y depresión pero no se ha demostrado relación con riesgo suicida.<sup>41</sup>

*Receptores de serotonina.* La familia de los receptores de serotonina es grande y se han investigado ampliamente, encontrando que se encuentran involucrados en diversos procesos, por ejemplo, se sugiere que la disfunción del receptor 5HT1A interfiere en la progresión de la depresión mayor, ansiedad y suicidio<sup>45</sup>.

- 5HT1A: Este receptor está involucrado en el funcionamiento de la serotonina. Codifica al gen *HTR1A* localizado en el brazo largo del cromosoma 5<sup>46</sup>, específicamente en la región 5q11.2-q13, la cual abarca 1269 pares de bases y codifica 422 aminoácidos. Este es uno de los genes más estudiados; se han identificado aproximadamente 10 polimorfismos de nucleótido simple (SNP), pero no todos han mostrado relevancia<sup>48</sup>. Los tres SNP que ha mostrado asociación con conductas suicidas son el rs1423691, el rs878567 y el rs6295.<sup>42</sup>

La variante funcional C-1019G (rs6295) en la región promotora de este gen ha sido ampliamente estudiada y se ha relacionado con trastornos psiquiátricos como ansiedad, depresión y suicidio.<sup>50</sup>

Las primeras investigaciones acerca de las alteraciones en la expresión genética, se basan en las diferencias observadas en víctimas de suicidio a nivel de los núcleos del rafe<sup>42</sup>. SNP rs6295 que también se conoce como C1019G se ha asociado a conductas suicidas en personas con antecedentes de eventos traumáticos<sup>47</sup>

- 5HT1B. Este receptor tiene la función de autoreceptor a nivel presináptico y es codificado por el gen *HTR1B*, localizado en cromosoma 6. Se ha reportado evidencia del polimorfismo G861C y la presencia de trastorno obsesivo compulsivo. Algunos estudios que no se han logrado replicar han reportado relación de la conducta suicida y el polimorfismo G861C y C129T<sup>42</sup>.
- 5HT2A. Este receptor se encuentra a nivel post sináptico en el sistema límbico y regiones corticales. Las primeras investigaciones surgieron de lo observado en víctimas de suicidio; aumentó de la densidad de receptores 5HT2A en regiones corticales parietales. Este receptor es codificado por el cromosoma 13q14-q21 y se han identificado diversos polimorfismos sin

embargo solo las variantes T102C y A1438G han mostrado resultados prometedores pero no concluyentes.<sup>42</sup>

## **JUSTIFICACION**

En la actualidad se sabe que el suicidio es un problema de salud mundial y que los intentos de suicidio tienen una alta relación con los suicidios consumados.

Se destina gran cantidad de recursos tanto humanos como materiales en la atención de estos pacientes, no solo en instituciones especializadas en la salud mental, si no, también en unidades de urgencias médicas y unidades de primer nivel de atención.

Hasta el momento no existe algún método paraclínico que valore con fiabilidad el riesgo suicida para normar conductas ante este fenómeno y la atención psiquiátrica es insuficiente ya que ha sido bastante reportado que estos pacientes, en más del 75% reciben atención en instituciones de primer nivel.

Hasta nuestro conocimiento en México existen pocos estudios genéticos en adolescentes que tengan el antecedente de haber realizado algún intento suicida y menos aún, que lo correlacione con algún instrumento clinimétrico. Estos datos nos deben dar la pauta para buscar la posibilidad de identificar a grupos de alto riesgo de presentar comportamiento suicida. A pesar de que actualmente existen varios instrumentos de medición para valorar los pensamientos suicidas, conductas suicidas o síntomas asociados, aun no existen pruebas biológicas y/ genómicas que nos permitan diagnosticar con certeza o de predecir factor de riesgo de cometerlo y de esta manera reducir la morbi-mortalidad a través de programas de prevención y con la creación de tratamientos farmacológicos específicos

El intento suicida es uno de los motivos más frecuentes de hospitalización psiquiátrica, por lo que este estudio tiene la finalidad de contribuir en abordaje del paciente con conductas suicidas lo que puede contribuir en una atención oportuna y eficaz en los distintos niveles de atención en salud.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se estudiaron los polimorfismos de nucleótido simple rs6295 y rs1423691 del receptor de serotonina *5HTR1A* para determinar si se presentan con mayor frecuencia en pacientes con intento suicida reciente en comparación con controles sin conductas suicidas y si existe relación entre la presencia de los SNP y puntajes obtenidos en la escala Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS)

## **HIPOTESIS**

Si el funcionamiento del sistema serotoninérgico está involucrado en la conducta suicida, entonces observaremos con mayor frecuencia los SNP rs6295 y rs1423691 del gen *5HTR1A* en pacientes con intento suicida reciente en comparación con controles sin conductas suicidas.

Si existen genotipos de riesgo para la conducta suicida entonces observaremos puntajes elevados en la escala Columbia para evaluar la intensidad de la ideación suicida.

## **OBJETIVO**

Cuantificar la seriedad de la ideación suicida en los sujetos incluidos a través de la escala Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida.

Determinar si la presencia de polimorfismos del receptor de serotonina *5HT1A* se relaciona a puntajes más elevados en la escala para evaluar la intensidad de la ideación suicida de Columbia

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Identificar factores de riesgo suicida de los pacientes valorados
2. Caracterizar la cantidad de factores de riesgo suicida en los mismos pacientes.

## **DISEÑO**

Observacional, analítico, longitudinal, prospectivo, comparativo

## **MUESTRA**

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Consistió en 30 pacientes adolescentes ingresados por intento suicida en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” de entre 12 y 17 años de edad que aceptaron participar en el estudio

#### *CRITERIOS DE INCLUSIÓN*

- Pacientes de entre 12 y 17 años que hayan ingresado a alguna unidad de hospitalización por intento suicida
- Ambos géneros
- Que sepan leer y escribir
- Que deseen dar una muestra de sangre
- Que acepten participar voluntariamente en el estudio mediante firma de consentimiento informado y firma de asentimiento informado
- Que sean Mexicanos de nacimiento
- Firma de Carta de consentimiento y asentimiento informado

#### *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*

- Pacientes intoxicados
- Pacientes agitados durante la entrevista
- Pacientes con delirium
- Que no deseen dar una muestra de sangre
- Pacientes cuyos padres no acepten voluntariamente participar en el estudio

#### *CRITERIOS DE ELIMINACIÓN*

- Decidan dejar de participar en el estudio
- Pacientes que no permitan la toma de muestras sanguíneas

#### *VARIABLES GENERALES*

1. Puntaje obtenido en la escala de valoración de riesgo suicida de Columbia
2. Polimorfismos del receptor 5HT1A
3. Edad

4. Genero
5. Estado civil
6. Ocupación
7. Escolaridad
8. Intentos suicidas previos
9. Diagnóstico psiquiátrico

## **INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN**

### *MINI ENTREVISTA INTERNACIONAL NEUROPSIQUIÁTRICA (MINI KID)*

Es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10.<sup>23</sup> Tiene una puntuación de validez y confiabilidad aceptablemente alta, pero puede ser administrada en un período de tiempo mucho más breve que otros instrumentos diagnósticos. Puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento.

### *ESCALA DE COLUMBIA PARA EVALUAR LA SERIEDAD DE LA IDEACIÓN SUICIDA (C-SSRS)*

Aporta información para clasificar la presencia de ideación o de conducta suicida, determina el grado de riesgo para la toma de decisiones clínicas. Consta de 4 sub-escalas;

- a. La primera valora a través de 5 preguntas la severidad de la ideación suicida. La pregunta 4 y 5 indican la presencia de ideación suicida y la posibilidad de presentar una conducta autolesiva.
- b. La segunda sub-escala valora la conducta suicida; consta de 5 preguntas que exploran las conductas suicidas y las autolesivas no suicidas durante los tres meses previos a la valoración y a lo largo de la vida.
- c. Sub-escala de intensidad de la ideación. Incluye 5 preguntas acerca de la frecuencia, la duración, el control, impedimentos y razones para la ideación suicida del ítem de mayor severidad obtenido en la sub-escala de ideación suicida. El puntaje total puede ser de 2 a 25, siendo el 25 de mayor riesgo.

- d. Sub-escala de letalidad de la conducta suicida. Valora el grado de lesión y la letalidad potencial. Consta de 2 ítems; el primero valora el grado de letalidad y lesiones a través de 6 enunciados que describen la gravedad del daño físico siendo 0 ausencia de daño físico y 5 muerte. El segundo valora la probabilidad con que la conducta suicida ocasione la muerte a través de 3 enunciados que describen el comportamiento autolesivo. 0 corresponde al comportamiento con poca probabilidad de lesión y 2 el comportamiento que puede ocasionar muerte a pesar de contar con atención médica.

### **PROCEDIMIENTO**

- 1 Reclutamiento de pacientes de forma consecutiva por el investigador principal en los servicios de consulta externa, hospitalización y admisión continua del hospital psiquiátrico infantil Juan N. Navarro, en la búsqueda de pacientes con antecedente de intento suicida.
- 2 Contacto a través de sus padres o tutores para explicar el objetivo del estudio.
- 3 Firma de hoja de consentimiento informado.
- 4 Aplicaron las escalas clinimétricas.
- 5 Muestra de sangre (15 cc en tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante) de cada uno de los pacientes,
- 6 Almacenamiento de la muestra a -20°C hasta su procesamiento.
- 7 Extracción de ADN a partir de los linfocitos mediante la técnica de Lahiri y colaboradores (Lahiri y Nurnberger 1991) modificada por nuestro grupo.
- 8 Análisis de polimorfismos mediante el análisis del DNA genómico amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa en un termociclador para Tiempo Real usando sondas Taqman prediseñadas para estos polimorfismos (PCR-TR) (Gonzales-Castro y cols., 2013).

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para la descripción de características clínicas y demográficas, se utilizaron porcentajes y medias.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los pacientes deprimidos con y sin antecedente de conducta autolesiva se utilizó la *Chi Cuadrada* y *t de student*. El nivel de significancia estadística se fijó con una  $p \leq 0.05$ .

### **Factibilidad**

Para la realización del presente estudio se cuenta con las instalaciones y recursos necesarios para el reclutamiento y evaluación clínica que se llevará a cabo por el investigador principal.

El estudio genómico se realizará con recursos económicos, humanos y logísticos con los que cuenta el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

### **Consideraciones éticas**

El estudio se adapta a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (De Roy PG. Helsinki and the Declaration of Helsinki. World Med J 2004; 50/1:9-11)

La información recabada se utilizará con estricta confidencialidad de acuerdo a los procedimientos y lineamientos establecidos en instituciones de salud e institutos nacionales

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado

**ARTICULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido

amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

## **RESULTADOS**

### **CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA**

Se captó a 50 pacientes de con intento suicida sin embargo, a 10 pacientes no fue posible tomarles muestra de sangre por no lograr localizar una vía venosa permeable. 10 muestras de sangre están pendientes de procesar en los laboratorios del Instituto Nacional de Medicina Genómica. Se decidió realizar el análisis estadístico con 30 muestras debido a que se consideró que son suficientes para fines de un estudio piloto.

#### *EDAD Y GÉNERO*

Se captaron a 30 pacientes que ingresaron a hospitalización por intento suicido, el 93% (n=28) fueron mujeres, el 7% fueron hombres (n=2). Los rangos de edad, 12 a 17 años; el 7% mujeres de 12 años (n=2), el 20% (n=6) tenían 17 años de edad. El promedio de edades fue de 14.83. El 30% (n=9) tuvieron 15 años, edad que se repitió con mayor frecuencia. Los dos hombres valorados tuvieron 17 años.

#### *ESTADO CIVIL*

El estado civil en el 90 % (n=27) fue soltería. En el 10% (n=3) su estado civil fue en unión libre, uno de ellos fue hombre.

Con respecto a la ocupación; el 83% (n=25) fueron estudiantes y en su totalidad cursaban la secundaria. 17% (n=5) no estudiaban. El 60% (n=18) tuvieron como escolaridad primaria y el 40% (n=12) la secundaria

El 57% (n=17) se reportaron con nivel socioeconómico medio, el 6% (n=2) de nivel medio alto y el 36% (n=11) de nivel bajo.

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA**

Se realizó la entrevista diagnóstica MINI Kid a los 30 pacientes valorados. Se corroboró el diagnóstico de riesgo suicida en el 100% de los pacientes. El 80% (n=24) tuvieron diagnóstico de trastorno depresivo. El 37% (n=11) tuvieron diagnóstico de distimia. El 30% (n=9) trastorno negativista desafiante. El 23% (n=7) trastorno de ansiedad generalizada. El 13% (n=4) abuso de alcohol. El resto

de los diagnósticos se presentaron en menos del 10 % de los pacientes. No se detectaron pacientes con trastorno psicótico.

Se resume en los siguientes gráficos los diagnósticos que se presentaron con mayor frecuencia

**Tabla 2. Principales diagnósticos de la muestra**

	DEPRESIÓN	SUICIDIO	DISTIMIA	TDAH	T. DISOCIAL	T. OPOSICIONISTA DESAFIANTE
MEDIA	0.80	1	0.37	0.07	0.07	0.3
MEDIANA	1	1	0	0	0	0
MODA	1	1	0	0	0	0
SUMA	24	30	11	2	2	9

El total de los pacientes presentaron dos o más diagnósticos. El 43% (n=13) tuvieron 3 diagnósticos. El 23% (n=7) 4 diagnósticos, el 20% (n=6) 5 diagnósticos, el 10% (n=3) 2 diagnósticos y el 3% (n=1) 6 diagnósticos.

**Tabla 3. Número de diagnósticos de cada individuo**

No. Dx	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE VÁLIDO (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
2	3	10	10	10
3	13	43.3	43.3	53.3
4	7	23.3	23.3	76.7
5	6	20	20	97.7
6	1	3.3	3.3	100
TOTAL	30	100	100	

#### *ANÁLISIS ESTADÍSTICO*

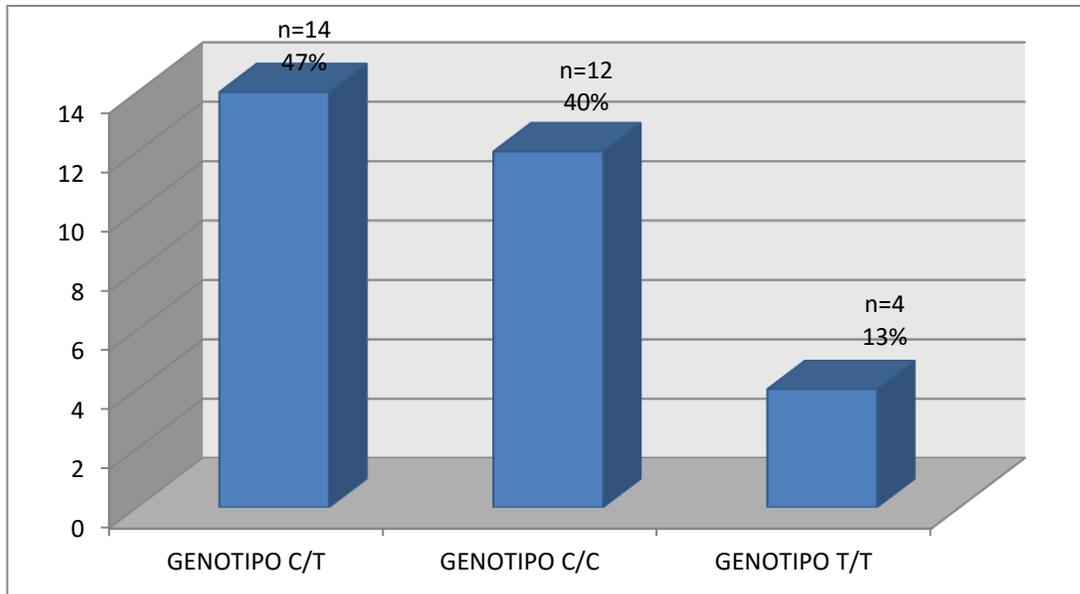
Se realizó análisis de datos a través del programa estadístico IBM-SPSS 20.0 de los puntajes obtenidos en las escalas de valoración y la frecuencia de polimorfismos para el genotipo rs6295 y rs1423691 del gen receptor 5HTR1A

#### *FRECUENCIAS DE GENOTIPOS*

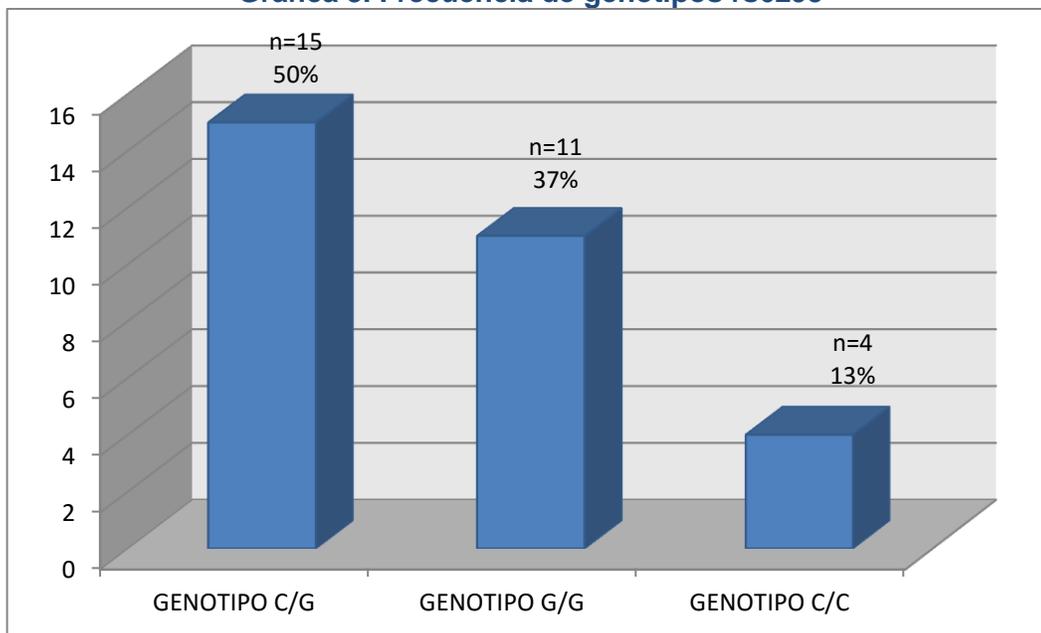
Se identificaron las tres variantes del genotipo rs1423691 gen 5HTR1A y se determinó la frecuencia de cada una de ellas en los pacientes con riesgo suicida; el

47% (n=14) de ellos presentaron el genotipo C/T. El 40% (n=12) el genotipo C/C y el 13% (n=4) el genotipo T/T (gráfica 3). Por otra parte, la frecuencia de los genotipos para el polimorfismo rs6295 del gen *5HTR1A* se distribuyó de la siguiente forma; 50% (n=15) presentaron el genotipo C/G, 37% (n=11) el genotipo G/G y el 13% (n=4) correspondió al genotipo C/C (gráfica 2).

**Gráfica 2 Frecuencia de genotipos rs1423691**



**Gráfica 3. Frecuencia de genotipos rs6295**



## POLIMORFISMOS Y DIAGNÓSTICO MINI KID

Al realizar el análisis de los diagnósticos obtenidos del MINI Kid, se confirmó el diagnóstico de riesgo suicida en el 100% de los pacientes. El diagnóstico psiquiátrico que se presentó con mayor frecuencia fue el trastorno depresivo mayor ya que 24 de los 30 pacientes lo presentaron, esto representa el 80% de los casos. Se observó que en el grupo de pacientes con presencia algún SNP fue más frecuente el diagnóstico de depresión como lo observamos en las siguientes gráficas

**Tabla 4. Frecuencia de polimorfismos Rs1423691C/T y Rs6295C/G con respecto a diagnósticos**

		DEPRESIÓN		RIESGO DE SUICIDIO		DISTIMIA		TDAH		T. DISOCIAL		T. OPOSICIONISTA DESAFIANTE	
		No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
rs1423691C/T	No	3	13	0	16	12	4	14	2	16	0	12	4
	Si	3	11	0	14	7	7	14	0	12	2	9	5
rs6295C/G	No	3	13	0	16	12	4	14	2	16	0	12	4
	Si	3	11	0	14	7	7	14	0	12	2	9	5

Se observó además una relación del 73% entre la presencia del polimorfismo rs6295C/G y el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, mientras que en el 69 % de los pacientes con el polimorfismo rs 1423691C/T también cumplieron criterios para dicho diagnóstico.

## ANÁLISIS DE CASOS Y CONTROLES

En la siguiente tabla se muestran los resultados de la comparación de las variantes encontradas del gen *5HT1A* para el genotipo rs6295 y rs1423691 de los casos controles históricos obtenido a través de la base de datos con la que cuenta el laboratorio de Genómica de las enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Medicina Genómica. El análisis se realizó a través del programa libre "FINETTI": [ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl](http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl)

**Tabla 5. Frecuencia de genotipos**

Genotipo	Controles	Casos	X <sup>2</sup>	OR	P
<b>5HT1A</b>					
<b>Rs1423691</b>					
CC n (%)	20(0.22)	12 (0.4)	X <sup>2</sup> =6.56	4.800	p= 0.0104
TT n (%)	31 (0.34)	4 (0.13)			
CT n (%)	39 (0.43)	14 (0.46)			
	90	30			
<b>Rs6295</b>					
GG n (%)	18 (0.36)	11 (0.36)	X <sup>2</sup> =6.81	5.042	p=0.0090
CC n (%)	33 (0.36)	4 (0.13)			
CG n (%)	39 (0.43)	15 (0.5)			
	90	30			

En análisis entre los casos y los controles se realizó con en proporción de 3 a 1 (1 caso por tres controles); el total de casos fue de 30 (n=3) y de controles de 90 (n=90). Se llevó a cabo la prueba de Chi cuadrada para la comprobación de hipótesis, se obtuvo el riesgo relativo de los polimorfismos. De acuerdo a lo que mostramos en la tabla previa; se pueden observar genotipos de riesgo tales como la variante T/T del genotipo rs1423691 (OR=4.8, X<sup>2</sup>= 6.56, p=0.0104) y el C/C del genotipo rs6295 (OR=5.042, X<sup>2</sup>=6.81, p=0.0090).

#### **GENOTIPOS Y ESCALA COLUMBIA PARA VALORAR LA SERIEDAD DE LA IDEACIÓN SUICIDA**

Se realizó el análisis de los puntajes obtenidos en la escala para evaluar la seriedad de la ideación suicida de Columbia; la mayor cantidad de pacientes se ubicaron en el grado 4, es decir, con la presencia de una ideación suicida activa con cierta intención de actuar pero sin un plan específico. Más del 80% de estos pacientes presentaron el polimorfismos rs6295C/G y aproximadamente el 25 % se ubicaron en el grupo 5 que corresponde a la presencia de una ideación suicida activa con un plan específico e intención de actuar.

#### *POLIMORFISMO RS1423691 E INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN SUICIDA A TRAVÉS DE LA ESCALA CSRSS*

De acuerdo a lo mencionado con anterioridad; la escala de Columbia valora la gravedad de la ideación suicida de 1 a 5, siendo el puntaje de 4 y 5 de mayor gravedad que requieren de valoración de urgencias y de 1 a 3 de gravedad leve.

**Tabla 6. Distribución de genotipos Rs6295 e intensidad de la ideación suicida en CSSRS**

	GENOTIPO	PACIENTES n (%)	INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN 4 Y 5 n (%)	INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN 1-3 n (%)
FRECUENCIA	GENOTIPO	15 (50)	13 (81%)	2 (14%)
	C/G			
DE	GENOTIPO	11 (37)	2 (13%)	9 (64%)
	G/G			
GENOTIPOS	GENOTIPO	4 (13)	1 (6%)	3 (22%)
	C/C			
Rs6295	ALELO	23 (38%)		
	CIT			
	GUA	37 (62%)		

47 % (n=14) de los pacientes presentaron el genotipo C/T, el 69% (n=11) presentaron además puntajes de gravedad (4 y 5) en la escala CSRSS. Para el genotipo C/C observamos que la cantidad de pacientes fue de 12 (40%) y solo 4 (13%) presentaron este polimorfismo y gravedad en la ideación suicida. Con lo que respecta al genotipo T/T: el 13 % (n=4) de los pacientes lo presentaron y solo el 6% (n=1) puntuó en gravedad de la ideación mayor a 3. Observamos que la frecuencia de alelo se distribuyó de la siguiente manera: el 63% de los pacientes presentaron el alelo Citosina y el 37% el alelo Tiamina.

*POLIMORFISMO RS6295 E INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN SUICIDA A TRAVÉS DE LA ESCALA CSRSS*

El 50% (n=15) presentaron el genotipo C/G; el 81% (n=13) también puntuaron 4 y 5 en la escala CSRSS. 37% (n=11) tuvieron el genotipo G/G de los cuales el 13% (n=2) puntuaron en 4 y 5. Solo el 13% (n=4) presentaron el genotipo C/C de los cuales el 6% (n=1) presentaron severidad en la intensidad de la ideación suicida. El alelo guanina se presentó con una frecuencia del 62% mientras que para el alelo citosina la frecuencia fue del 38%.

**Tabla 7. Distribución de genotipos rs1423691 e intensidad de la ideación suicida en CSSRS**

		GENOTIPO	PACIENTES n (%)	INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN 4 Y 5 n (%)	INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN 1-3 n (%)
FRECUENCIA DE GENOTIPOS	rs1423691	GENOTIPO C/T	14 (47%)	11 (69%)	3 (21%)
		GENOTIPO C/C	12 (40%)	4 (25%)	8 (57%)
		GENOTIPO T/T	4 (13%)	1 (6%)	3 (22%)
		ALELO	CIT 38 (63%)		
			TIA 22 (37%)		

Otro dato que es importante destacar es el antecedente de autolesiones no suicidas y de intentos suicidas previos ya que el 100% de los pacientes que presentaron el genotipo rs6295C/G también reportaron autolesiones, más del 75 % intentos suicidas previos. La cantidad de intentos suicidas previos fue mayor en los pacientes que tuvieron el genotipo del rs6295C/G.

El grado de letalidad y de letalidad potencial se ubicó en niveles de moderados a severos; con respecto al grado de letalidad se observó que el 46 % de los pacientes con presencia de rs 6295C/G tuvieron un grado 3, que corresponde a daño físico grave que requiere de cuidado intensivo, a diferencia de los que no presentaron el polimorfismo ya que lo presentaron el 33 %. Aproximadamente el 86% de los pacientes que presentaron el SNP rs6295C/G se ubicaron en el grado de letalidad potencial con probabilidad de muerte a pesar de atención médica disponible

El porcentaje de pacientes con mayor grado de letalidad potencial también fue mayor en aquellos que tuvieron la presencia de SNP rs6295C/G o rs 1423691C/T ya que el 66% y 86% respectivamente fueron puntuados dentro un grado de letalidad potencial 2 correspondiente a la presencia de comportamientos con probabilidad de muerte a pesar de atención médica disponible. Al compararlo con el grupo de pacientes sin presencia de algún polimorfismo la proporción mayor fue estadísticamente significativa

## DISCUSIÓN

Uno de los objetivos de este estudio fue identificar polimorfismos genéticos asociados a suicidio como parte del abordaje multidisciplinario, ya que es un fenómeno complejo que involucra factores biológicos, medioambientales e incluso la presencia de enfermedades psiquiátricas<sup>16</sup>. Esto es consistente en lo observado previamente en la literatura ya que de los diagnósticos psiquiátricos agregados, en su gran mayoría fueron el trastorno depresivo, así que se confirma a este padecimiento como un factor de riesgo de primordial importancia en pacientes con conductas suicidas<sup>40</sup>. Asimismo se han reportado observaciones en las cuales se observa con mayor frecuencia el polimorfismo rs6295 y diagnóstico de depresión.<sup>42</sup>

<sup>34</sup> El estudio de la presencia de polimorfismos de nucleótido simple es en la actualidad una de las ramas de abordaje de la conducta suicida más prometedoras y en la presente investigación podemos confirmar que existe una discreta asociación entre la presencia principalmente del SNP rs6295 y conductas suicidas, no obstante, el tamaño de la muestra es un factor limitante ya que no logramos obtener conclusiones de mayor solidez al respecto y al igual que lo mostrado en estudios previos, es necesario ampliar la muestra ya que son prometedores los resultados.<sup>42</sup>

El polimorfismo no solo mostró relación con la presencia de conductas suicidas, si no, también mostró un comportamiento distinto con las características de dichas conductas lo cual concuerda con los estudios previos que sugieren que el rs6295 tiene mayor relación con conductas suicidas de mayor severidad. Al hacer el análisis de los distintos rubros de la escala Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida observamos que más del 90% de los pacientes presentaron el SNP rs6295 presentaron puntajes de 4 o más en los ítems correspondientes a la intensidad de la ideación suicida. Esto es contrastante con los pacientes que no presentaron tal polimorfismo ya que menos del 30% se situaron en ese grado de intensidad y el 80% se encontraron en el grado de intensidad 3 y menor. Otro resultado que es de suma importancia y que ha sido objeto de múltiples estudios es la relación de conductas autolesivas no suicidas e intentos suicidas previos con el riesgo de suicidio o de conductas suicidas de mayor gravedad ya que del total de pacientes con presencia de SNP rs6295, el 80% tuvieron antecedente de dos o más intentos suicidas previos

y el 90% de los pacientes habían presentado autolesiones no suicidas en el transcurso de los tres meses previos. El resultado del análisis del polimorfismo rs6295 fue significativo, menos del 20% de los pacientes tuvieron dos o más intentos suicidas previos y aproximadamente el 30 % de antecedentes de autolesiones no suicidas. El rubro del C-SSRS correspondiente a la letalidad potencial de la conducta suicida mostró diferencias significativas entre ambos grupos, sugiriendo que el polimorfismo rs6295 se relaciona con comportamientos con probabilidad de muerte a pesar de atención médica disponible. Esto se ha descrito con frecuencia en estudios previos como lo reportado Gary M. Levin y cols. Acerca de la asociación entre polimorfismo de rs6295, suicidio y antecedentes de eventos traumáticos.

## **CONCLUSIONES**

En conclusión, para el polimorfismo rs6265 el genotipo que resulto estadísticamente asociado como genotipo de riesgo en este estudio piloto fue el genotipo CC, al igual que el genotipo TT del polimorfismo rs1423691 del gen *5HT1A*.

La presencia de puntajes de severidad valorados con la escala C-SSRS, en particular la intensidad de la ideación suicida, el antecedente de intentos suicidas previos, de autolesiones no suicidas y el grado de letalidad potencial mostraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que presentaron el polimorfismo rs 6295C/G con respecto a las otras dos variantes

Los datos obtenidos nos confirman que la relación entre conducta suicida y la frecuencia de polimorfismos es susceptible de medición, sin embargo, el presente estudio se llevó a cabo con una muestra reducida de pacientes, por lo que es necesario ampliar la cantidad de sujetos de estudio con la finalidad de realizar un análisis estadístico de mayor poder.

## **RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES**

A pesar de los resultados prometedores en este estudio existieron limitantes importantes tales como; una muestra pequeña para fines de estudios genéticos de mayor poder, la disparidad entre el género de la muestra ya que se estudió a más

mujeres, por lo que es recomendable que para poder obtener resultados con mayor poder estadístico es necesario ampliar la muestra y estratificar por género.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association: Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors, *Am J Psychiatry* 160(11 suppl):1-60, 2003.
2. Maurizio Pompili • Gianluca Serafini • Marco Innamorati • Anne Maria Mo"ller-Leimku"hler • Giancarlo Giupponi • Paolo Girardi • Roberto Tatarelli • David Lester The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2010) 260:583–600
3. Carl Ernst, Naguib Mechawar, Gustavo Turecki. Suicide neurobiology. *Progress in Neurobiology* 89 (2009) 315–333
4. Reducing suicide: A national imperative. Goldsmith, SK, Pellmar, TC, Kleinman, AM, Bunney, WE (Eds). Institute of Medicine National Academies Press, Washington 2002
5. Rebecca W. Brendel, MD, JD, Isabel T. Lagomasino, MD, MSHS, Roy H. Perlis, MD, and Theodore A. Stern, MD. The Suicidal Patient. MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL COMPREHENSIVE CLINICAL PSYCHIATRY
6. Suicide. Hawton K, van Heeringen K. *Lancet*. 2009;373(9672):1372.
7. TI Preventing suicide. AU Sher L SO QJM. 2004;97(10):677. AD Division of Neuroscience, Department of Psychiatry, Columbia University, 1051 Riverside Drive, Suite 2917, Box 42, New York, NY 10032, USA. [LS2003@columbia.edu](mailto:LS2003@columbia.edu) PMID
8. Cota M, Borges G. Estudios sobre Conducta Suicida en México: 1998-2008. *Jovenes* 2009; 32: 12-45.
9. American Psychiatric Association: Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors, *Am J Psychiatry* 160(11 suppl):1-60, 2003.

10. Jason B. Luoma, M.A, Catherine E. Martin, M.A, Jane L. Pearson, Ph.D.  
Contact With Mental Health and Primary Care Providers Before Suicide: A Review of the Evidence *Am J Psychiatry* 2002; 159:909–916
11. Crosby AE, Cheltenham MP, Sacks JJ: Incidence of suicidal ideation and behavior in the United States, 1994. *Suicide Life Threat Behav* 1999; 29:131–140
12. Rebecca W. Brendel, MD, JD, Isabel T. Lagomasino, MD, MSHS, Roy H. Perlis, MD, and Theodore A. Stern, mdthe Suicidal Patient. Massachusetts general hospital comprehensive clinical psychiatry
13. Black DW, Winokur G, Nasrallah A: Effect of psychosis on suicide risk in 1,593 patients with unipolar and bipolar affective disorders, *Am J Psychiatry* 145:849-852, 1988.
14. Buzan RD, Weissberg MP: Suicide: risk factors and prevention in medical practice, *Annu Rev Med* 43:37-46, 1992.
15. Tsuang MT, Fleming JA, Simpson JC: Suicide and schizophrenia. In Jacobs DG, editor: *The Harvard Medical School guide to suicide assessment and intervention*, San Francisco, 1999, Jossey-Bass.
16. Goldsmith SJ, Fyer M, Frances A: Personality and suicide. In Blumenthal SJ, Kupfer DJ, editors: *Suicide over the life cycle: risk factors, assessment, and treatment of suicidal patients*, Washington, DC, 1990, American Psychiatric Press.
17. Hughes K, Kleepies P: Suicide in the medically ill, *Suicide Life Threat Behav* (suppl):48-60, 2001.
18. Roy A, Segal NL, Centerwall BS, et al: Suicide in twins, *Arch Gen Psychiatry* 48:29-32, 1991.
19. Beck AT, Kovacs M, Weissman A: Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol* 1979; 47:343–352 [G]
20. Mikulic, Isabel María; Cassullo, Gabriela Livia; Crespi, Melina Claudia; Marconi, Araceli. Escala de desesperanza bhs (a. Beck, 1974): estudio de las propiedades psicométricas y baremización de la adaptación argentina facultad

de psicología - uba / secretaría de investigaciones / anuario de investigaciones / volumen xvi

21. Martha Córdova Osnaya. José Carlos Rosales Pérez. Confiabilidad y validez de constructo de la escala de ideación suicida de Beck en estudiantes mexicanos de educación media superior. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM
22. Nassberger L, Traskman-Bendz L. Increased soluble interleukin-2 receptor concentrations in suicide attempters. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 48-52.
23. P. Gorwood. Biological markers for suicidal behavior in alcohol dependence. *Eur Psychiatry* 2001 ; 16 : 410-7
24. P. Asellus, P. Nordström, J. Jokinen. Cholesterol and CSF 5-HIAA in attempted suicide. *Journal of Affective Disorders* 125 (2010) 388–392
25. Rommelspacher H, May T, Dufeu P, Schmidt LG. Longitudinal observations of monoamine oxidase B in alcoholics: differentiation of marker characteristics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994 ; 18 : 1322-9.
26. M. Bortolato, n. Pivac, d. Muck seler, m. Nikolac perkovic, m. Pessia and g. Di giovanni. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience* 236 (2013) 160–185
27. L Träskman-Bendz, G Regnéll, C Alling, R Öhman. Serotonin and violent suicide attempts. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 1, Issue 3, September 1991, Pages 361–363
28. Shantham.W. Rajaratnam, phda,b,c,\*, Daniel A. Cohen, mdb,d,e, Naomi L. Rogers, Melatonin and Melatonin Analogues *Sleep Med Clin* 4 (2009) 179–19. Elsevier Inc.
29. Bertha marianareyes-Prieto, Mireya Velázquez-Paniagua, berthaprieto-Gómez. Melatonina y neuropatologías. *Rev Fac Med UNAM* Vol. 52 No. 3 Mayo-Junio, 2009
30. Michael T. Murray, Joseph E. Pizzorno Jr, Peter B. Bongiorno. Melatonin *Pharmacology of Natural Medicines*
31. Eduardo Alves de Almeida & Paolo Di Mascio & Tatsuo Harumi & D. Warren Spence & Adam Moscovitch , Rüdiger Hardeland & Daniel P. Cardinali &

- Gregory M. Brown S. R. Pandi-Perumal Measurement of melatonin in body fluids:Standards, protocols and procedures. *Childs Nerv Syst* (2011) 27:879–891
32. Claudia Pacchierotti, Sonia Iapichino, Letizia Bossini, Fulvio Pieraccini and Paolo Castrogiovanni. Melatonin in Psychiatric Disorders: A Review on the Melatonin Involvement in Psychiatry. *Frontiers in Neuroendocrinology* **22**, 18–32 (2001)
  33. Theresa M. Buckley, Alan F. Schatzberg. A pilot study of the phase angle between cortisol and melatonin in major depression – A potential biomarker? *Journal of Psychiatric Research* 44 (2010) 69–74
  34. Shoji Yano, MD, phd, Kathryn Moseley, MS, RD, and Colleen Azen, MS Large Neutral Amino Acid Supplementation Increases Melatonin Synthesis in Phenylketonuria: A New Biomarker. *The Journal of Pediatrics* 2013;162:999-1003
  35. B.J. Havaki-Kontaxaki, E. Papalias, M-E.V. Kontaxaki, G.N. Papadimitriou Seasonality, suicidality and melatonin. *Psychiatriki* 2010, 21:324–331
  36. M. Crasson, S. Kjiri, A. Colin, K. Kjiri, M. L’Hermite-Baleriaux, M. Ansseau, J.J. Legros. Serum melatonin and urinary 6- sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 29 (2004) 1–12
  37. Livia A. Carvalho, Clarice Gorensteinb, Ricardo A. Moreno, Regina P. Markus. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere *Psychoneuroendocrinology* (2006) 31, 761–768
  38. Karley Y. Little t, Jean Ranc , John Gilmore, Amish Patel I and Thomas. Alterations in suicide victims with major depression *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 22, No. 1, pp. 53~2, 1997
  39. Guilherme Borges, Ricardo Orozco, M en C, Corina Benjet, Maria Elena Medina-Mora. Suicidio y conductas suicidas en México:retrospectiva y situación actual salud pública de méxico / vol. 52, no. 4, julio-agosto de 2010
  40. Rafael Tuesca Molina<sup>1</sup>, Edgar Navarro Lechuga. Factores de riesgo asociados al suicidio e intento de suicidio. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)*, 17: 19-28, 2003

41. Dieter B. Wildenauer. *Molecular Biology Disorders of Neuropsychiatric*. 2009 Springer-Verlag Berlin Heidelberg. P.205 - 222
42. Sadkowski Marta, Dennis Brittany, Clayden Robert C. The role of the serotonergic system in suicidal behavior. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9 1699–1716
43. Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene 218c polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;124B(1):87–91.
44. Du L, Faludi G, Palkovits M, Bakish D, Hrdina PD. Serotonergic genes and suicidality. *Crisis*. 2001;22(2):54–60.
45. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther*. 2001;92(2–3):179–212.
46. David SP, Murthy NV, Rabiner EA, et al. A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in humans. *J Neurosci*. 2005;25(10):2586–2590.
47. Videtic A, Zupanc T, Pregelj P, Balazic J, Tomori M, Komel R. Suicide, stress and serotonin receptor 1A promoter polymorphism -1019C/G in Slovenian suicide victims. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(4):234–238.
48. Gary M. Levin, Toya M. Bowles, Megan J. Ehret. Assessment of Human Serotonin 1A Receptor Polymorphisms and SSRI Responsiveness. *Mol Diag Ther* 2007; 11 (3): 155-160
49. Jasmine M. McCammon, Hazel Sive. Challenges in understanding psychiatric disorders and developing therapeutics: a role for zebrafish. *Disease Models & Mechanisms* (2015) 8, 647-656
50. Alessandro Serretti, Raffaella Calati, Ina Giegling. Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 519–525
51. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 35-39.

## ANEXOS

### Anexo 1. Carta de aprobación por el comité de ética



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

29/Septiembre/2015

**Dra. Alma Genis Mendoza**  
Investigadora principal

Por medio de la presente, le comunico que posterior a la revisión de las últimas modificaciones a los documentos de consentimiento y asentimiento, que forman parte del proyecto: "Estudio de los genes (*SLC6A4*, *5HTR2A*, *5HTR1B*, *5HTR1A*, *TPH*) de la vía serotoninérgica en pacientes con intento de suicidio". Se decide aprobar ambos documentos para su uso.

Le deseamos éxito en la realización de su proyecto, y le recuerdo la importancia de una supervisión constante de sus colaboradores (principalmente los residentes), para cumplir con los lineamientos éticos durante el desarrollo de la investigación.

Atentamente

**Dr. Julio César Flores Lázaro**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación



**Anexo 2. Carta de consentimiento informado**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO**  
**(HPIJNN)**

Titulo del proyecto: Estudio de los genes (*SLC6A4*, *5HTR2A*, *5HTR1B*, *5HTR1A*, *TPH*) de la vía serotoninérgica en pacientes con intento de suicidio.

Nombre del Paciente:

---

Estamos invitando a sus hijo(a) a participar en un estudio de investigación el cual colabora con el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro (HPIJNN), y el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), instituciones que requieren de su consentimiento voluntario.

Lea cuidadosamente la siguiente información y por favor pregunte lo que no entienda claramente.

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Se le ha solicitado a su hijo(a), participar en un proyecto de investigación para determinar la asociación de genes implicados en el suicidio en niños y adolescentes con intento suicida. Dado que el suicidio se considera una conducta multifactorial con un componente hereditario importante, donde participan factores sociales biológicos, individuales y ambientales. Se ha considerado que la conducta suicida es precedida por múltiples factores de riesgo, dentro de los que destacan la presencia de enfermedades psiquiátricas, como ansiedad, depresión, abuso de sustancias (alcoholismo y drogadicción). Además de otros factores de riesgo para el suicidio como, historia de maltrato, abuso infantil y enfermedades neurológicas.

Si decide participar, le pediremos su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información.

**PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN**

Los procedimientos mencionados a continuación, se realizarán con propósitos de investigación. Si usted acepta que su hijo(a) participe, se le pedirá que complete los siguientes procedimientos en dos visitas:

PASO 1:

a. Se le realizará a su hijo(a) una entrevista de aproximadamente 60 minutos para ampliar la información general sobre las condiciones actuales del intento de suicidio del menor con las escalas de: ideación suicida de Columbia, escala de desesperanza de Beck, y la escala de impulsividad de Plutchik. A los padres se les pedirá que respondan un breve cuestionario que incluye reactivos sobre datos demográficos personales y familiares, así como, su historia médica y psiquiátrica mediante la escala Screener, adaptada al español.

PASO 2:

b. Le pediremos a su hijo(a) que done una muestra de sangre de aproximadamente diez ml (2 cucharaditas soperas), que se tomará por medio de una punción en su brazo, o raspado bucal (interior de la mejilla y encías), si la punción se llegará a complicar. El equipo que se utilizará para la toma de muestras vendrá empacado, cerrado y cumplirá con las normas sanitarias requeridas. La muestra de sangre o la muestra del raspado bucal, será utilizada para extraer el ADN (ácido desoxirribonucleico, que contiene su información hereditaria), se utilizará para el análisis genético. Se tomará en el Hospital Psiquiátrico Infantil, Juan N. Navarro al terminar la entrevista o en una segunda visita.

La muestra será analizada en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y servirá para el análisis genético y estudios futuros, además de que formará parte de un reservorio de ADN.

Anexo 3. Escala Columbia para Evaluar la Seriedad de la Ideación Suicida

# **ESCALA COLUMBIA PARA EVALUAR LA SERIEDAD DE LA IDEACIÓN SUICIDA (C-SSRS)**

Versión de primera evaluación/cribado

Versión de 1/14/09

*Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.*

*Exención de responsabilidad:*

*Esta escala es para el uso de individuos que han sido entrenados en su administración. Las preguntas de la Escala Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS) son pruebas sugeridas. En última instancia, la determinación de la presencia de ideación o comportamiento suicida depende del juicio del individuo que administra la escala.*

*Las definiciones de las manifestaciones de comportamientos suicidas de esta escala se basan en aquellas usadas en **The Columbia Suicide History Form**, documento elaborado por John Mann, MD, y Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103 -130, 2003).*

*Para reimpressiones de la escala C-SSRS, comunicarse con Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; para información y requisitos de entrenamiento escriba a la siguiente dirección de correo electrónico: [posnerk@nyspi.columbia.edu](mailto:posnerk@nyspi.columbia.edu)*

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc

## Anexo 4. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

# M.I.N.I. KID

## MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW para Niños y Adolescentes

Versión en Español

USA: **D. Sheehan, D. Shytle, K. Milo**  
University of South Florida - Tampa

FRANCE: **Y. Lecrubier, T Hergueta.**  
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Versión en Español:

USA: **M. Colón-Soto, V. Díaz, O. Soto**  
University of South Florida - Tampa

© Copyright 1998, 2000, Sheehan DV

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

La MINI para adultos está disponible:

En un programa para la computadora en el "Medical Outcome Systems, Inc" en [www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)

También está disponible gratuito a través del "Medical Outcome Systems, Inc" en [www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)

- MINI cambios, adelantos & revisiones
- Traducciones de la MINI en mas de 30 idiomas
- La MINI Selección de pacientes para especialidades primarias
- La MINI Plus para la investigación
- La MINI Kid para niños y adolescentes
- La MINI Seguimiento de pacientes para seguir la respuesta al tratamiento

M.I.N.I. KID (1.1) 1 de enero del 2000.

-1-