



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

“Asociación entre los factores del Trastorno Negativista Desafiante, estilos de apego y polimorfismos del gen del transportador de serotonina en una muestra clínica de adolescentes”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA LA TESIS DE ESPECIALIDAD EN  
PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DEL ADOLESCENTE QUE PRESENTA:

**DR. LINO RENÁN VILLAVICENCIO FLORES**

**Tutores:**

**Tutor Teórico: Dr. Francisco Rafael De la Peña Olvera**

**Tutor Metodológico: Dr. Lino Palacios Cruz**

**México, D. F.**

**Octubre, 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## INDICE

MARCO TEORICO.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
HIPOTESIS.....	18
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
TIPO DE ESTUDIO.....	20
PROCEDIMIENTO.....	20
VARIABLES.....	22
ANALISIS ESTADISTICO.....	30
ORGANIZACIÓN.....	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSION.....	37
CONCLUSIONES.....	44
REFERENCIAS.....	45
ANEXOS.....	55

## **MARCO TEORICO**

### **Irritabilidad Crónica**

La irritabilidad se define como un bajo umbral para experimentar ira en respuesta a la frustración. Es uno de los síntomas emocionales más comunes en la juventud y es parte de la presentación clínica de varios trastornos psiquiátricos. La irritabilidad se puede presentar desde etapas tempranas del desarrollo y se ha llegado a asociar como un predictor a largo plazo de adversidad psicosocial. (3). El Deficit en la regulación emocional se ha encontrado frecuentemente asociado con diversas formas psicopatológicas, encontrándose como predictor en estudios longitudinales y transversales (25).

A través de los últimos 10 años se ha encontrado evidencia que muestra que los niños que presentan irritabilidad grave, siendo fácilmente molestados, enojo durante periodos largos de tiempo y estallidos temperamentales comúnmente presentan evoluciones distintas a los niños con otros trastornos que podrían ser diagnosticados con el síntoma de irritabilidad únicamente, por ejemplo en el caso del trastorno bipolar pediátrico el cual se tiende a presentar con irritabilidad aguda y estallidos de ira desproporcionados (3,4). A raíz de esta diferenciación los esfuerzos recientes diferencian las evoluciones de irritabilidad crónica e irritabilidad aguda.

Leibenluft describió el “Severe mood dysregulation” (SMD), como un “fenotipo amplio” del TBP pediátrico en niños y se caracterizaba por: a) ánimo anormal no episódico (enojo o tristeza); b) síntomas de hiperactivación (insomnio, agitación y

distraibilidad) y c) irritabilidad, manifestada a través de estallidos verbales o conductuales. Al comparar los niños con SMD y TBP, las investigaciones no lograron determinar si estas manifestaciones eran parte de síndrome diferentes o si eran parte del mismo constructo. Posteriormente los autores retiraron el criterio de hiperactivación y los criterios se convirtieron en los del trastorno disruptivo de la regulación emocional. A raíz del estudio de este constructo, se comenzó a apoyar la distinción del SMD y el trastorno bipolar pediátrico (TBP) y posteriormente a ello se llegó a la inclusión del trastorno disruptivo de la regulación emocional (DMDD) como una entidad diferente del TBP y que partió de las bases sindrómicas del SMD (5).

La evidencia científica ha mostrado que mientras la irritabilidad crónica episódica en adolescencia temprana era predictor de ansiedad y manía en la adolescencia y vida adulta, la irritabilidad crónica (característica del SMD) era predictora de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y TND en adolescentes así como trastorno depresivo mayor y trastornos de ansiedad durante la vida adulta en seguimientos longitudinales (11).

Se ha encontrado en muestras epidemiológicas, que los estallidos temperamentales en niños y adolescentes ocurren en aproximadamente la mitad de los escolares y en alrededor del 81% de preescolares, lo cual implica que los estallidos temperamentales podrían llegar a ser una conducta muy frecuente en ciertas edades; sin embargo, cuando se aplican los criterios de ánimo, duración, frecuencia y persistencia, las prevalencias de irritabilidad crónica que cumplen para criterios de DMDD disminuyen a 1-3% mostrando alta comorbilidad con otros trastornos, en

especial con el Trastorno Negativista desafiante (TND), así como una disfunción significativa y un uso importante de servicios de atención médica y pedagógica (12).

Observando el fenómeno de la irritabilidad crónica desde otra perspectiva, se ha dado a cambio en el paradigma de estudio de los pacientes con TND. Distintos estudios muestran que la existencia de tres dimensiones distintas pero con correlato sintomático dentro del constructo del TND (19). Estas facetas del TND incluyen una dimensión irritable/enojada que se ha descrito como predictor para el desarrollo de trastornos ansiosos y depresivos, hallazgos similares a los observados en SMD/DMDD y otra dimensión “testaruda” la cual es definida por los criterios de “discutir y desafiar a adultos y a autoridad en general”, “no aceptar la culpa y/o culpar a los demás de sus errores”, “molesta deliberadamente a otras personas”, esta subdimensión se califica cuando no se cuenta con irritabilidad crónica y se ha encontrado relacionada como predictor para el desarrollo de TDAH y Trastorno disocial (TD) (6, 7, 8, 9 y 10)

El Diagnóstico de TND ha permanecido con cambios muy leves a través del tiempo y ha sido caracterizado por una serie de descriptores que han permanecido con consistencia a través de tiempo. Los niños con TND habitualmente pierden el temperamento, discuten, desafían las reglas, son retadores, culpan a los demás por sus errores, son irritables y fácilmente se enojan mientras permanecen resentidos y llegan a ser vengativos (5). Estos indicadores diagnósticos, tienen una gran heterogeneidad, esto debido a que tienden a incluir síntomas emocionales y conducta disruptiva las cuales se pueden presentar de forma exclusiva (13).

De acuerdo a la Encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica el trastorno negativista desafiante es de los padecimientos de aparición mas temprana en la vida, presentándose en población Mexicana con un pico de incidencia a los 8 años de edad, se encuentra como un de los trastornos mas tempranos solo después de el trastorno de ansiedad por separación, el TDAH y la fobia especifica. En México la prevalencia del TND se encuentra alrededor del 1.5% (0.6%) en hombres y 1.4%(0.2) en mujeres respectivamente lo que muestra que no hay diferencia por sexo, la incidencia a un año es del 0.1% (1).

La mayoría de los niños con TND solo muestran alrededor de 4-5 sintomas de los 8 por lo que permite una heterogeneidad importante en el desarrollo y presentacion de las conductas asociadas al TND (14, 15). Las tasas de comorbilidad en el TND son extremadamente altas presentandose otro trastorno psiquiatrico en el 92.4% de todos los pacientes con diagnostico de TND en algun momento de la vida (16).

El TND es especialmente notable dentro de los trastornos psiquiatricos debido a que puede llegar a presentar una comorbilidad tanto homotipica (Trastorno disocial, TDAH) como heterotipica (Ansiedad y depresión) y continuidad hacia el desarrollo de otros trastornos psiquiatricos en diferentes correlatos longitudinales (7;12;17;18).

De acuerdo a lo publicado por Stringaris y Goodman el trastorno negativista desafiante modelo "irritable" se caracteriza por 3 síntomas: "estallidos temperamentales", "ser sensible, irritable o facilmente molestado" y "estar molesto o resentido la mayor parte del tiempo" (13 años  $\alpha=0.85$ ), el modelo "testarudo" es definido por los siguientes 4 síntomas: "Discute con los mayores, no sigue las reglas,

es retador o realiza actos para molestar a los demás” y “culpa a los otros por sus propios errores o mal comportamiento” (13 años  $\alpha=0.87$ ) y el subtipo dañino es definido por el síntoma “trata de tomar venganza por sus actos” (13 años  $\alpha=0.80$ ) (2). El subclasificar los subtipos del TND es un predictor valioso para el riesgo de trastorno de ánimo y trastornos ansiosos durante el transcurso de la vida. Clínicamente un aspecto importante de la cohesión entre los subtipos es el que los niños que se presentan primariamente con síntomas de “testarudez” deben de ser evaluados por emociones intensas e inestables y de igual forma es importante analizar detenidamente la conducta en los pacientes con desregulación emocional y especial atención en la evolución psicopatológica (19).

### **Teoría del apego.**

El apego afectivo es definido como un proceso de desarrollo psicológico basado en la relación emocional entre el niño y la persona que le cría y su estilo de interrelación. El psicoanalista británico John Bowlby (28), basó gran parte de su teoría en estudios etológicos que demuestran que el ser humano, como otras especies tienen patrones de conducta vincular que son determinados por tendencias innatas; estas tendencias evolutivas de apego en grupos sociales generan ventajas evolutivas ya que garantizan la protección de la cría y posteriormente su supervivencia. Bowlby estudió a niños que presentaban problemas de conducta grave, incluso llegando a ser reclusos por conductas delictivas en los cuales



encontro que en una gran proporción de los casos la madre había abandonado el hogar o se había encontrado hospitalizada por algún padecimiento o bajo un proceso depresivo durante los primeros años en la vida de estos niños por lo que Bowlby concluyó que las conductas en niños podrían estar relacionadas con el estilo de relación que se dio durante las primeras etapas del desarrollo.(69)

Mary Ainsworth basada en los estudios de Bowlby desarrolló un paradigma para medir el balance entre el apego y la conducta exploratoria de un infante entre las edades de 12 a 20 meses, este paradigma está basado en condiciones de estrés progresivo y reencuentro con la figura de protección primaria. Denominó al paradigma “La situación extraña” y consta de siete pasos. Para evaluar el paradigma, observadores calificados toman datos relevantes de la conducta del infante, especialmente en los episodios de reencuentro con el cuidador primario. A partir de las observaciones se puede calificar la conducta como “Apego Seguro” si el niño explora con confianza sus alrededores al inicio y en la presencia del cuidador; extraña su presencia al salir de la habitación y busca su contacto al reencuentro posterior para ser consolado. Ainsworth clasificó a niños que presentaban diferentes estilos en la separación y los reencuentros y los definió “apego inseguro” y describió dos tipos: Los calificados como “descartantes o evitativos” que tendían a explorar poco el cuarto al inicio, mostraban muy pocos datos de malestar cuando el cuidador sale del cuarto y muestran una franca evitación al contacto y búsqueda de distancia al reencuentro y los infantes calificados como “Resistentes/Ambivalentes o ansiosos” los cuales no exploraban sus alrededores al inicio, mostraban datos muy marcados

de malestar ante las separaciones y no podían ser consolados fácilmente ante los reencuentros, en los que exhiben conductas oscilantes de búsqueda y evitación de la proximidad con el cuidador e incluso déficits en la regulación emocional (29).

Años después se agregó al modelo, la categoría Desorganizado/Desorientado, para entender la conducta de infantes quienes no encajaban con las principales especificaciones y mostraban conductas que parecían carecer de intención o meta y mostraban claros signos de miedo, confusión y desorientación, como por ejemplo interrupción completa del movimiento, congelamiento o incluso presencia de autolesiones (30).

Se ha encontrado relación entre la irritabilidad y el estilo de apego en recién nacidos, un seguimiento a dos años mostró relación entre una mayor o menor irritabilidad y el estilo de apego, mostrando que los infantes que presentaban apego inseguro y mayor irritabilidad, mostraban menor socialización con adultos extraños (31).

En los pocos estudios realizados con adolescentes se encuentra una concordancia entre el estilo de apego desarrollado con los padres y el desarrollado con los iguales. Así aquellos con apego inseguro muestran hostilidad y falta de habilidades sociales en las relaciones con los pares, mientras que aquellos con apego seguro, muestran una mayor competencia social y tienen amistades de mejor calidad, mostrándose más cómodos con las interacciones emocionales que tienen lugar entre amigos íntimos (72).

## **Estilos de apego y Trastorno Negativista Desafiante**

Estudios clínicos realizados en individuos que presentan estilos de apego con un modelo negativo de “uno mismo” (preocupado y temeroso) tienden a presentar puntuaciones significativamente mayores en el Inventario de depresión de Beck que aquellos que presentan un estilo de apego con modelo positivo de uno mismo (seguro y descartante). Este hallazgo el cual ha sido consistente nos da la noción de que el estilo de apego inseguro se ha asociado con psicopatología, y en este caso en particular podría participar en el desarrollo de cogniciones de tipo depresiva (20). Por otro lado, se ha encontrado que los Individuos que presentan estilos de apego seguro presentan mayor regulación emocional que aquellos que presentan estilos inseguros (21).

Independientemente de la severidad del trastorno disocial, se ha observado que altos niveles de callo emocional se encuentran asociados con apego inseguro, específicamente estilo de apego desorganizado o temeroso, mostrándose que los datos de callo emocional no se han correlacionado con otros tipos de estilo de apego como lo son el evitativo y el ansioso (22).

Se ha encontrado en poblaciones con trastornos externalizados la presencia de representaciones de apego desorganizadas en 58% de los casos independientemente de los síntomas de TDAH y de datos de emoción expresada a

los síntomas externalizados en los padres, lo que demuestra prevalencias más altas de estilo de apego inseguro en comparación con la población general (23).

### **Polimorfismos 5-HTTLPR e irritabilidad**

Se ha encontrado en estudios realizados en gemelos que la transmisión de la vulnerabilidad general para trastornos externalizados (específicamente trastornos disruptivos como el trastorno disocial y el uso de sustancias) es alta encontrándose una heredabilidad  $h^2=0.80$  (62). Para el caso particular del trastorno negativista desafiante se ha encontrado una heredabilidad del 0.61, siendo la más baja de los trastornos externalizados como el TDAH que anteriormente era concebido en este grupo de diagnóstico con  $H^2=0.82$ ; el trastorno disocial con  $H^2=0.74$  y los déficit en funciones cognitivas  $H^2=0.77$ , esto apoya la hipótesis de que tanto el factor ambiental como la interacción con el ambiente podrían tener una participación especial en este trastorno (63). Al momento no hay estudios de heredabilidad de las subdimensiones del TND, debido a que es una conceptualización reciente.

El polimorfismo localizado en la región del promotor de serotonina se caracteriza en una delección de 44 pares de bases o variante corta (S) y una inserción o variante larga (L) (49). Se ha demostrado que la forma S está asociada con una menor actividad transcripcional y una reducción en la eficiencia de la recaptura de serotonina (50).

En los seres humanos, el polimorfismo S del transportador de serotonina (5-HTTLPR) ha sido asociado con ansiedad, depresión, rasgos de personalidad, agresión y

trastornos afectivos; sin embargo, no todos los estudios han replicado estos hallazgos (51).

Se han realizado estudios de asociaciones entre el polimorfismo de la region promotora 5-HTTLPR en adultos con TDAH en los cuales se ha incluido subtipo, severidad, perfil de temperamento y comorbilidad, no encontrandose asociaciones significativas, aunque se encontro una asociacion debil entre los portadores del alelo S y una mayor inatencion y busqueda de la novedad asi como mayor frecuencia de dependencia a sustancias, lo que nos orientaria hacia la posible participacion del gen SLC6A4 con los trastornos conductuales (64).

Se reporto asociacion del polimorfismo 5-HTTLPR con TND, con una alta significancia para conducta prosocial y emocionalidad negativa, encontrandose una relacion indirecta entre el largo del alelo 5-HTTLPR con prosociabilidad y una relacion con la emocionalidad negativa. La prosociabilidad en este estudio se encontro inversamente asociada con la emocionalidad negativa (65), es dato refuerza la hipotesis de que en presencia del alelo corto del gen 5-HTTLPR se podria presentar una conducta con mayor tendencia a sintomas de irritabilidad cronica.

Los individuos que exhiben irritabilidad con presencia de estallidos temperamentales con agresión impulsiva ya sea en la forma verbal o conductual de manera constante muestran respuestas neuroendocrinas debilitadas frente a agentes que promueven actividades serotoninergicas (43). De igual forma se ha asociado esto a disfunciones del sistema serotoninergico, indicado por los datos que muestran niveles bajos de acido-5-hidroxiindolacetico (5-HIAA) en el liquido cefalorraquídeo (44).

Se ha asociado a estas anomalías algunas áreas a nivel cortical las cuales están relacionadas con inhibición de agresión límbica en la corteza orbitofrontal, corteza ventromedial y la corteza del cíngulo, estas regiones tienden a mostrar una disminución de activación como respuestas a estímulo serotoninérgico (45,46); así pues, se ha sugerido que una reducción en la modulación serotoninérgica de estas áreas inhibitorias pudieran resultar en la desinhibición de la agresión y el estallido temperamental. Estos hallazgos resultan consistentes con el hecho de que los pacientes con irritabilidad crónica predicen para la generación en estudios de seguimiento trastornos ansiosos y depresivos en la adolescencia y edad adulta y que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) parecen ser efectivos para reducir la irritabilidad y agresión impulsiva independientemente de la depresión cuando son usadas en dosis altas o por más tiempo (47,48).

Además el alelo S ha sido relacionado con menor actividad serotoninérgica en el circuito fronto-límbico, con hiperactivación de la región amigdalina en pacientes psiquiátricos, traduciendo en respuestas exacerbadas de ansiedad, impulsividad y agresión. Por otro lado, esta relación ha sido inversa con respecto al alelo (L); más aun, este último alelo, presenta un polimorfismo caracterizado por el cambio de una A por G, subdividiéndolo en en dos variantes más (LA) y (LG), el primero relacionado a una mayor actividad serotoninérgica, similar a la que presenta el alelo S (57).

Se ha reportado asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la conducta violenta, concordando con estudios previamente reportados (52). Así mismo, se ha descrito mayor frecuencia de la variante S en individuos violentos, replicando los estudios

que previamente habían descrito la asociación entre el alelo S y el suicidio violento (53,54) y con conducta impulsiva y violenta (55).

Se ha asociado en pacientes con trastornos de personalidad como el trastorno límite que los portadores del alelo largo tuvieron mayor reducción de la agresividad e irritabilidad que los portadores del alelo corto cuando se les administro fluoxetina en un periodo de 12 semanas (58). Esta asociación entre el alelo S y la pobre respuesta a los ISRS ha sido descrita con anterioridad en pacientes con depresión mayor y de manera reciente, asociación también repetida en individuos con bulimia nervosa (59). Por lo anterior, se ha inferido que existe una asociación de la depresión mayor con impulsividad y una disfunción del sistema serotoninérgico, hallazgo que sugiere que ser portador del alelo S puede representar un factor biológico común de peor respuesta a los ISRS en los trastornos asociados a una neurotransmisión serotoninérgica.

En modelos animales se ha reportado una variación del 5-HTTLPR en mono Rhesus, análogo al observado en seres humanos (51,60). La concentración de 5-HIAA, metabolito de degradación de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo no difiere entre monos Rhesus criados por sus madres; por otro lado, aquellos criados por sus pares y portadores del alelo S tenían menores concentraciones de 5-HIAA en LCR que aquellos portadores del alelo L (51). Además, los sujetos criados por los pares portadores del alelo S mostraban mayor agresividad e impulsividad que aquellos portadores del alelo L, quienes mostraron menor agresividad e impulsividad; Por otro lado, estos últimos sujetos se comportaron de forma similar a los sujetos criados por

sus madres, todos portadores de alelo L y S invariablemente, sugiriendo un efecto amortiguador de la crianza materna. De manera similar, los monos rhesus con bajas concentraciones de 5-HIAA en LCR están mas propensos a consumir alcohol en las horas en las que este se reparte libremente (solución de etanol al 7% saborizado con aspartame) (61). Aquellos monos criados por sus pares, ante la presencia del alelo S, consumieron mas alcohol que aquellos con alelo L también criados por sus pares; a la inversa, los monos criados por sus madres ante la presencia del alelo S, consumieron mas alcohol que aquellos con alelo L. De esta manera, se concluye que el alelo S del gen del 5-HTT puede inducir la presencia de psicopatología en monos Rhesus con historias adversas de crianza, en tanto puede funcionar como un factor adaptativo para aquellos monos que mantuvieron un apego seguro con sus padres.



## **PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.**

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Cual es la correlación entre las variantes corta y larga del gen del trasportador de serotonina y el estilo de apego (Seguro e inseguro) con el subtipo de TND (irritable, testarudo e hiriente)?

### **JUSTIFICACIÓN**

El Trastorno negativista desafiante (TND) es uno de los problemas más importantes de salud pública en la adolescencia, es uno de los trastornos de la conducta disruptiva mas frecuentes en la practica psiquiátrica clínica. En México se ha estimado una prevalencia del 1.5% sin diferencias para hombres y mujeres, siendo uno de los diagnostico de aparición mas temprana dándose esta a los 8 años de edad (1).

El diagnostico ha presentado retos y controversias en la investigación actual, a partir de la inclusión del trastorno disruptivo de la regulación emocional se ha considerado la observación de las subdimensiones del trastorno negativista desafiante, con una dimensión irritable/enojada la cual presenta irritabilidad crónica y desregulación afectiva encontrando que esta predice la aparición de trastornos afectivos y ansiosos en la adultez temprana y una dimensión “testaruda” caracterizada por discusiones con la autoridad, incumplimiento de reglas, no aceptar errores y el ser retador el cual se ha observado que se asocia con la aparición de trastorno por déficit de atención,

por otro lado el subtipo hiriente ha tenido algunas asociaciones con trastorno disocial con falta de emociones prosociales (antes llamado callo emocional).

El trastorno negativista desafiante se ha asociado en su etiología con factores propios de la crianza, debido a que por ejemplo la imposición de límites por parte de los padres llegan a modular esta conducta.

El estilo de apego es una cualidad defensiva a través de la cual las personas realizamos vínculos, basados en el tener o no una base segura en la forma de relación con los padres, se considera que existe una base genética para el apego, ya que todos los seres humanos como animales sociales realizamos estos vínculos, la calidad del estilo de apego depende tanto de variables genéticas como de variables ambientales en la crianza.

Por otro lado el estudio de la genética psiquiatra ha estado presente desde los últimos 20 años encontrando avances que nos ayudan a entender las bases biológicas que subyacen en los trastornos psiquiátricos.

El presente estudio pretende encontrar correlaciones entre las variables corta y larga del gen del transportador de serotonina y el estilo de apego que nos pueda explicar las diferentes presentaciones del trastorno negativista desafiante a través de variables tanto ambientales como biológicas.

El entendimiento de esta patología nos permitiría tener un mayor entendimiento de la patología lo cual nos permitiría encontrar nuevas estrategias las cuales nos ayude a disminuir los riesgos que conlleva el padecimiento como la disfunción académica, con pares y familiar.

El estudio de las dimensiones del trastorno negativista desafiante es un tema de vanguardia en el mundo de la psiquiatría infantil actual, existiendo pocos estudios que estudien este fenómeno desde las dimensiones que presenta, actualmente no hay estudios en el mundo que busquen asociaciones entre los estilos de apego y estas dimensiones del trastorno negativista desafiante.

## **HIPÓTESIS**

Este estudio al ser un estudio de asociación no necesita una hipótesis a priori.

tanto los estilos de apego inseguro como la variante corta del transportador de serotonina mostraran correlación con alguna de las subdimensiones del trastorno negativista desafiante

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar la posible interacción entre estilos de apego, polimorfismos del gen del transportador de serotonina y las subdimensiones del trastorno negativista desafiante (irritable/enojado, testarudo y dañino).

### **Objetivos específicos.**

- Describir las características clínicas y demográficas en una muestra clínica de pacientes con diagnóstico de trastorno negativista desafiante.
- Determinar las comorbilidades más frecuentes a las dimensiones del trastorno negativista desafiante.
- Determinar si existe asociación entre el estilo de apego y las subdimensiones del trastorno negativista desafiante (irritable/enojado, testarudo y vengativo).
- Determinar si existe asociación entre el estilo de apego y el diagnóstico "comorbido" de trastorno disruptivo de desregulación del afecto.
- Determinar si existe asociación entre los polimorfismos del gen del transportador de serotonina (variable corta y larga) y las subdimensiones del trastorno negativista desafiante.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Tipo de Estudio**

De acuerdo a la clasificación de Feinstein

- Descriptivo
- Escrutinio
- Transversal

### **PROCEDIMIENTO**

Se incluyó a pacientes de la clínica de adolescentes del INPRF a los cuales posterior a que se determinó el diagnóstico clínico de trastorno negativista desafiante se les invitó al estudio a través de firma de consentimiento informado por parte del padre y asentimiento informado por el paciente, posterior a ello se aplicaron dos juegos de escalas, al padre se le entregó una escala de datos demográficos, y el suplemento diagnóstico del Composite International Diagnostic Interview (CIDI) para Trastorno negativista desafiante (versión para padres) así como el índice de reactividad afectiva (ARI) versión padres. Al adolescente se le entregó la versión para adolescentes del suplemento diagnóstico del CIDI, el cuestionario de experiencias en relaciones cercanas versión para adolescentes para medir la calidad del apego con pares y uno de los padres (el cual el paciente seleccionó, en base a ser el más cercano) así como el estilo de apego global que presentaba el adolescente (estilos de apego seguro e inseguro) así

como la escala ARI versión sujeto para la confirmación diagnóstica de irritabilidad crónica.

Se tomó una muestra de mucosa oral a través de cepillos bucales para la extracción de ADN y posterior tipificación del polimorfismo del gen del transportador de serotonina.

### **Criterios de selección**

#### *Criterios de inclusión:*

Se incluyó Pacientes hombres o mujeres admitidos para tratamiento en la Clínica de Adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, con diagnóstico de trastorno negativista desafiante según los criterios establecidos en el DSM IV-TR.

Edad de 13 a 18 años.

Aceptaran en forma voluntaria su participación en el estudio mediante la firma del Asentimiento/consentimiento informado.

### **Criterios de Exclusión**

Pacientes o familiares que no supieran leer o escribir o que por alguna incapacidad intelectual no pudieran contestar las escalas.

Paciente con diagnóstico de trastorno psicótico activo.

#### **Criterios de eliminación:**

A solicitud del paciente y/o su padre y/o tutor.

## VARIABLES

### Definición Conceptual

**Trastorno negativista desafiante:** El TND se define por un patron recurrente, que causa un deterioro clinicamente significativo, de conducta negativista, desafiante, desobediente y hortil contra las figuras de autoridad, que debe manifestarse de forma continua y en el que estan presentes comportamientos con ira y pataletas (berrinches), discusion con adultos, desafio hacia estos, rehusar a cumplir las demandas de estos, molestar deliberadamente a otras personas, acusar a otros de sus errores o mal comportamiento, ser susceptibles o facilmente molestado por otros, mostrarse enojado y resentido, rencoroso y vengativo (DSM 5 y CIE10).

Se han identificado 3 factores asociados al TND tanto biologicos, psicologicos y sociales. Dentro de los psicologicos se ha asociado el apego inseguro asi como cuidados parentales deficientes (33). Ademas los niños agresivos muestran fallas en el reconocimiento de señales sociales, tienen una atribucion agresiva equivocada sobre las conductas de los pares, lo que genera pocas soluciones a los problemas y tienen la expectativa de ser recompensados por sus respuestas agresivas (34).

**Dimension irritable/enojada.-** De acuerdo a lo publicado por Stringaris y Goodman el trastorno negativista desafiante modelo "irritable/molesto" se caracteriza por 3 síntomas: estallidos emocionales, ser sensible o irritable y estar molesto o resentido la mayor parte del tiempo (13 años  $\alpha=0.85$ ) (2). Varios estudios utilizando analisis factorial de grandes muestras de adolescentes han mostrado la consistencia de este "subtipo" de trastorno

negativista desafiante como parte del mismo constructo con síntomas asociados y que predicen la aparición de trastornos ansiosos y depresivos a lo largo de la vida (6,7,8,10,19)

**Dimension Testaruda.**- Se ha descrito una dimension Testaruda como parte del Trastorno negativista desafiante el cual presenta el diagnostico con ausencia de los síntomas de irritabilidad como lo son la ira, estallidos temperamentales y resentimiento, es definido por los siguientes 4 síntomas: discute con los mayores, no sigue las reglas, es retador o realiza actos para molestar a los demás y culpa a los otros por sus propios errores o mal comportamiento (13 años  $\alpha=0.87$ ) (19). Se ha asociado la prediccion para trastorno por deficit de atencion y trastorno disocial (2,6,7,8,10)

**Dimension Dañina:** El subtipo dañino es definido por el síntoma “trata de tomar venganza por sus actos” (13 años  $\alpha=0.80$ ), no ha mostrado en analisis factorial ser independiente de las subdimensiones “irritable” y testaruda” aunque su evolucion predice hacia el trastorno disocial con falta de emociones prosociales, anteriormente llamado callo emocional (19).

**Estilos de apego:** La teoría del apego propone un sistema con bases biológicas de la regulación de comportamientos de proximidad entre un infante y el cuidador con el objetivo de aumentar la supervivencia del bebé frente a las amenazas externas. Estas interacciones el niño y cuidador son internalizadas en forma de esquemas cognitivos, o modelos internos de trabajo o expectativas de cuidado que permanecen hasta la adolescencia y edad adulta. Se cree que los estilos de apego se encuentran asociados a sistemas biológicos y psicológicos que regular las amenazas (estresores) la evaluación,



respuesta y recuperación (35). La estabilidad de las mediciones ha sido reportada posteriormente en otros estudios, existe una correlación significativa en las mediciones a 12 y 18 meses, así como con la medición del estilo de apego en el adulto (36).

Los estilos de apego diferentes se basan en los descubrimientos del paradigma de “la situación Extraña propuesto por Ainsworth (56). El paradigma se basa en una situación de abandono/reunión con la figura de apego y la participación de un desconocido. Para calificar el paradigma, observadores calificados toman datos relevantes de la conducta del infante, especialmente en los episodios del reencuentro. A partir de las observaciones se puede calificar la conducta como Segura si el niño explora con confianza sus alrededores al inicio y en la presencia del cuidador; extraña su presencia al salir de la habitación y busca su contacto al reencuentro. Los niños calificados como Rechazantes exploran poco el cuarto al inicio, muestran muy pocos datos de malestar cuando el cuidador sale del cuarto y muestran una franco evitación al contacto y búsqueda de distancia al reencuentro. Los infantes calificados como Resistentes/Ambivalentes no exploran sus alrededores al inicio, muestran datos muy marcados de malestar ante las separaciones y no se consuelan fácilmente ante los reencuentros, en los que exhiben conductas oscilantes de búsqueda y evitación de la proximidad con el cuidador (37). Años después se agregó a las calificaciones, la categoría Desorganizado/Desorientado, para entender la conducta de infantes quienes no encajaban con las principales especificaciones y mostraban conductas que parecieran carecer de intención o meta y mostraban claros signos de miedo, confusión y

desorientación, como por ejemplo interrupción completa del movimiento o congelamiento (38).

De acuerdo al modelo de Bartholomew (42) las subdimensiones de ansiedad y evitación califican para los diferentes estilos de apego con la presencia de mayor o menos puntuación en estas áreas, así mayor ansiedad y mayor evitación describen estilos temerosos, mayor ansiedad y menor evitación estilos de apego preocupados, mayor evitación y menor ansiedad estilos evitativos y menor ansiedad y menor evitación para apegos seguros. Este modelo comúnmente es utilizado en las escalas autocontestables de estilos de apego (42).

### **Instrumentos de Medición (Variable Operativa)**

ECR-RS.- El “Experience in close Relationships-Relationship Structures scale” es un cuestionario autoreporte diseñado para medir los patrones de apego en una variedad de relaciones cercanas. Las mismas 9 preguntas que son usadas para evaluar los estilos de apego se utilizan en diferentes personas cercanas. Las evaluaciones test retest han mostrado confiabilidad a través de 30 días de 0.65 en relaciones románticas y 0.8 en las relaciones con los familiares (39,40). Se ha validado el instrumento en muestras de adolescentes, con consistencia interna para los dos factores “evitación” ( $\alpha=0.81$ ) y ansiedad ( $\alpha=0.86$ ). Se encontró correlación moderada entre las subescalas de figura paterna y mejor amigo (41).

Variable operativa: Se tomó el promedio por ítem de las dos subescalas del ECR-RS, la subescala de ansiedad y evitación, si el paciente presentaba una puntuación promedio

por ítem mayor a 3.5 se interpretó como alto en la subescala. Los estilos de apego se clasificaron de la siguiente manera: estilo de apego seguro (bajo en escala de preocupación y bajo en escala de evitación), estilo de apego evitativo (bajo en la escala de preocupación y alto en la escala de evitación), estilo de apego preocupado (alto en la escala de preocupación y bajo en la escala de evitación) y estilo de apego temeroso (alto en la escala de preocupación y alto en la escala de evitación). Se realizó una evaluación del estilo de apego global basado en el promedio de ambos cuestionarios y si en alguno de los cuestionarios se puntuaba como inseguro se interpretó como inseguro en el estilo de apego global.

CIDI.- La Composite International Diagnostic Interview (CIDI) es una escala autoaplicable utilizada para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos en muestras epidemiológicas, se utilizó de esta escala los criterios diagnósticos del trastorno negativista desafiante posterior a que el diagnóstico se había realizado por un clínico experto (psiquiatra de adolescentes) mediante el BPRS-29. Se utilizaron las preguntas del CIDI como una guía para observar el predominio de síntomas.

Variable Operativa: a partir de los resultados de esta escala se obtendrán los diferentes subtipos de trastorno negativista desafiante dependiendo al predominio sintomático que presenta. Se calificó si el paciente presentaba predominio de sintomatología en criterios de irritabilidad y testarudez y en base a esto se clasificó al paciente en 3 subtipos (predominio de síntomas “testarudos”, predominio de síntomas de irritabilidad y patrón mixto).

ARI.- El índice de reactividad afectiva (ARI, por sus siglas en ingles) es una escala de 6 items sintomaticos y un item de disfuncion de irritabilidad. La selección de items esta basado en una definicion simple y amplia de irritabilidad como un animo facilmente molesto y susceptible, caracterizado por enojo y estallidos de temperamento, basandose en la irritabilidad cronica al calificarse en los ultimos 6 meses (26). Especificamente la escala ARI fue diseñada para examinar de forma accesible tres aspectos de la irritabilidad como son: a) umbral por una reaccion de enojo, b) frecuencia de sentimientos/conductas de enojo y c) duracion de estas emociones/conductas. Cada pregunta tiene una respuesta en categoria de 3 niveles, “no cierto”, “algo cierto”, “completamente cierto”. Existen en dos versiones una escala para padres y una escala autoaplicable. Las escalas han mostrado consistencia con alfa de Cronbach entre 0.92-0.88 y  $r=0.58$  y  $r=0.73$  para el autoreporte y el reporte por el padre respectivamente (27)

**Variable operativa:** a partir de esta escala se obtendran las puntuaciones de irritabilidad cronica asi como el criterio de disfuncion los cuales se utilizaran como un marco de referencia de severidad en la sintomatologia.

### **Genotipificacion de DNA:**

Material para la toma de la muestra:

Por sujeto de estudio se requiere:

-Tubos vacutainer con EDTA de 5 ml.

-Torunda alcoholada

Los recursos materiales y económicos para los procedimientos genéticos serán atornados a través de la M en C Beatriz Camarena, en asociación a un financiamiento dirigido a estudios moleculares y genéticos, de igual forma se solicitara dinero al comité de becas para reactivos.

### **Metodo de extraccion y genotipificacion de los polímeros del gen SLC6A4**

A todos los participantes se les tomara una muestra de celulas bucales utilizando el kit Genra Puregen Buccal Cell (Qiagen). Para la obtencion del ADN. El kit de obtencion de muestra bucal contiene un kit de extraccion de DNA. El analisis del polimorfismo 5-HTTLPR se llevara a cabo Mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se llevara a cabo la amplificación del polimorfismo 5-HTTLPR en un volumen de reacción de 15 ul contenido 1.8mM mgCl<sub>2</sub>, 200mM de dATP, dCTP y dTTP, 100mM de dGTP y 7-deaza-dGTP, 1 unidad de AmpliTaq Gold polimerase (AmpliTaq Gold, Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA), 0.25uM de cada primer (sense: 5-GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y antisense: 5´GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC) (Heils et al 1996) y 100 ng de DNA genómico.

El método consiste de un paso inicial de desnaturalización de 12 minutos a 95° C, seguido por 40 ciclos constituidos por 30 S a 95° C, 30 s a 62° C y 1 minuto a 72° C con un paso final de 7 min a 72° C. Los productos de PCR serán separados por electroforesis en geles de agarosa al 2% y visualizados con luz UV después de su tinción con bromuro de etidio.

2- Analisis del polimorfismo Gly56Ala (rs6355) del gen SLC6A4.

La genotipificación de la región se realizará mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción será de 5 ml y contendrá las siguientes condiciones de reacción: 20 ng de ADN genómico, 2.5 ul de TaqMan Master Mix y 0.125 uL de 20x de las sondas “Assay made to order”, ensayo C\_11414113\_20. La amplificación será llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 Software (Applied biosystems). El análisis mediante discriminación alélica será llevada a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

**Variable operativa:** Del análisis de genotipos se obtendrán la tipificación de las variables cortas y largas del polimorfismo del gen SLC6A4.

### **Tamaño de muestra**

Se incluirá un total de 100 pacientes, hombres y mujeres que acudan la Clínica de Adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz con diagnóstico de trastorno negativista desafiante y que acepten participar en el estudio.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos diagnósticos.

Se utilizó la Chi Cuadrada ( $X^2$ ) para contrastes categóricos y t de Student para contrastes continuos, en la comparación entre grupos.

Se realizaron coeficientes de correlación pertinentes (coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman) a las distribuciones de los datos.

## Organización

### *Recursos humanos y materiales*

El estudio fue conducido por el investigador principal. Se solicitó la aprobación de las autoridades de enseñanza de las instituciones y otros espacios donde se realizó la investigación y se procedió a aplicar el cuestionario a los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado. Se obtuvo financiamiento por parte del INPRF para la compra de una sonda y de 100 cepillos para la toma de muestra de material genético a través de raspado de mucosa oral, el cual fue otorgado por parte de servicios clínicos de la institución. Se requirió copias de los textos de los consentimientos informados y de los formatos para los datos sociodemográficos, costo que absorbió el investigador principal.

### *Cronograma de actividades*

Actividad	R1-1	R1-2	R2-1	R2-2
Elaboración de Protocolo de tesis	x			
Busqueda de fondos economicos para el proyecto		x		
Selección de la Muestra		x		
Aplicación de Escalas e interpretación de cuestionarios		x	x	
Recolección de Datos			x	
Análisis de la información			x	
Análisis de los Resultados				x

- R1-1 = Primer semestre R1;
- R1-2 = Segundo semestre R2;
- R2-1 = Primer semestre R2;
- R2-2 = Segundo semestre R3;



## **RESULTADOS**

La muestra fue comprendida por 100 pacientes con diagnóstico de Trastorno negativista desafiante que acudieron a valoración a la clínica de adolescentes del INPRF. El 56% de la muestra fue comprendida por pacientes femeninas y el resto por varones, con una edad promedio de 15.27 (+/-1.4 DE) años al momento de la toma de la muestra.

En cuanto a las dimensiones del Trastorno negativista desafiante el 65% presentó un predominio mixto de síntomas tanto testarudo como irritable, 24% presentó predominio de síntomas de la dimensión testaruda y 11% de la irritable.

El 55% de la muestra contaba con diagnóstico comorbido de Trastorno Depresivo Mayor; 27% trastorno disocial; 54% trastorno por déficit de atención con hiperactividad; 14% Trastorno de ansiedad generalizada; 4% Trastorno por estrés postraumático; 3% para trastornos de angustia, trastorno explosivo intermitente y el especificador de autolesiones con fines no suicidas y 1% con bulimia nervosa purgativa.

Tabla 1 (Datos sociodemograficos y resultado de escalas)

Muestra total de adolescentes con TND	N=100
<b>Genero</b>	
Masculino	44
Femenino	56
Edad	15.27 (1.42)
<b>Cuestionario de apego global</b>	
Temeroso	15%
Preocupado	40%
Evitativo	18%
Seguro	27%
<b>ECR-RS (Promedio por ítem)</b>	
Subescala evitación (global)	3.05 (1.02)
Subescala evitación (Padres)	3.32 (1.75)
Subescala evitación (Pares)	2.78 (1.30)
Subescala ansiedad (Global)	3.93 (2.03)
Subescala de ansiedad (Padres)	3.84 (1.36)
Subescala de ansiedad (Pares)	4.01 (2.08)
<b>ARI (Puntuación total)</b>	
ARI-P	8.57 (3.77)
ARI-S	8.43 (3.46)

Para las puntuaciones del ARI-P, el 20% cumplieron para la cuartil 75 (grave), 44% para la cuartil 50 (moderada) y 29% para la cuartil 69% (leve). El 46% de los padres reportó que su hijo presenta disfunción severa debido a su irritabilidad, 35% reportó disfunción leve y 19% no reportó disfunción.

Para las puntuaciones del ARI-S el 21% de la muestra cumplieron con el punto de corte en percentil 75 (corte 12-14-grave); el 41% cumplieron con punto de corte en percentil 50 (10-11-moderada) y el 69% en percentil 25 (7-9-leve). Se encontró que los sujetos referían que la irritabilidad les generaba problemas graves en 38% y leves en 45%.

En el caso de los polimorfismos del gen del transportador de serotonina se encontro que 34% de la muestra presento la variante SS, 48% la SL y 14% la LL, con perdida del material genetico en 4 casos por degradacion. Se encontro una frecuencia alelica para el brazo corto (S) en 116 alelos (50%) con una frecuencia alelica de 76 (50%) para el brazo largo (L).

Figura. Distribucion genotipica y alelica.

Genotipo	n	Frecuencia	Alelo	n	Frecuencia
SS	34	0.35	S	116	0.6
SL	48	0.5	L	76	0.4
LL	14	0.15			
Total	96				

Desde una perspectiva de genero se encontro que de un total de 44 mujeres, 15 presentaban una dimension exclusiva (irritable o testaruda) y 29 presentaban ambas, y de un total de 56 hombres 20 presentaban la dimension exclusiva y 36 la mixta, sin presentar diferencia significativa ( $p=.866$ ).

Para el analisis estadistico por subdimensiones se clasifico a los pacientes dependiendo a las agrupaciones sintomaticas que presentaban, de esta forma se clasifico a los pacientes que presentaban predominio de sintomas "testarudos", predominio de sintomas "irritables" o la presencia de ambos. No se encontraron

diferencias estadísticamente significativas en comorbilidad psiquiátrica a excepción de la presencia de trastorno por estrés posttraumático el cual se encontró con la presencia de una tendencia para mayor prevalencia de síntomas de irritabilidad (18.2% vs 3.1%;  $GL=1$ ;  $p=0.098$ ).

Se encontró una menor frecuencia de sintomatología mixta vs síntomas exclusivos en la población masculina (90.9% vs 41.7%;  $p=.009$ ) con un riesgo de 0.071, lo que implica una reducción en el riesgo del 92.9% para los síntomas mixtos en los hombres.

En el caso de los estilos de apego se encontró una mayor proporción de pacientes con apego temeroso en los que presentaban puntuaciones altas en la escala ARI calificada por padres (3.7% vs 24.1% (cuartil 25) vs 12.5% (cuartil 50) vs 20% (cuartil 75)  $p=0.034$ ).

Los pacientes que presentaban comorbilidad con trastorno por estrés posttraumático presentaron una mayor puntuación en la escala ARI calificada por padres, presentando una mayor frecuencia en el punto de corte más grave (cuartil 75), (1.3% vs 15%;  $p=0.024$  con un Intervalo de confianza de 1.36-142.29 lo que se traduce en un poco poder estadístico.

De igual forma se encontró que el criterio de disfunción del ARI-P predijo una mayor puntuación en la escala total del ARI-P (23.2% vs 75%  $p=.0000001$ ), al igual que en la codificación total por cuartiles (0% vs 44.8% vs 58.3% vs 95%;  $p=.0000000001$ ).

Este dato también resultó significativo cuando la prueba era contestada por el menor (28.6% vs 50%;  $p=0.05$ ), cuartiles (10.5% vs 31.6% vs 36.8% vs 21.1%;  $p=.037$ ).

Se encontró una mayor prevalencia de apego temeroso con el padre más cercano en pacientes que pasaban el punto de corte 50 de la escala ARI-P (30.4% vs 25%;  $\chi^2=7.8$ ;  $p=0.05$ ) cuartiles (22.2% vs 37.9% vs 25% vs 25%;  $p=0.042$ ).

Se encontraron mayores prevalencias del gen heterocigoto de riesgo para el brazo corto del transportador de serotonina en pacientes que superaron el punto de corte de la percentil 50 del ARI-P (23.2% vs 47.7%;  $\chi^2=6.6$ ;  $p=0.037$ ).

Al dividir estilos de apego en seguro vs inseguro, se encontró una tendencia para mayores proporciones en los pacientes con mayores puntuaciones en la escala ARI-P por cuartiles (63% vs 82.8% vs 91.7% vs 80%;  $p=0.092$ ).

Para las dimensiones del TND se encontró que los pacientes que presentaban un predominio sintomático mixto presentaron puntuaciones más altas en la escala ARI-P (43.5% vs 94.7%;  $p=0.001$ ); cuartiles (18.2% vs 66.7% vs 100% vs 90.9%;  $p=.0001$ )

## **DISCUSION**

Este es el primer estudio en buscar asociaciones entre estilos de apego y polimorfismos del gen del transportador de serotonina en una muestra de pacientes adolescentes con diagnostico de TND estratificada por predominio sintomatico en la poblacion mexicana, buscando diferencias entre las subdimensiones del TND.

La presente muestra consistio en pacientes con TND los cuales fueron divididos en grupos para su estudio dependiendo a los factores del TND ya fuera que presentaran predominio exclusivo (irritable o testarudo) o sintomatologia mixta. La muestra fue obtenida de la consulta externa de un hospital psiquiatrico lo cual denota una mayor gravedad en estos pacientes lo que concuerda con el hecho de que la muestra presentara una mayor prevalencia de sintomatologia mixta al ser la que presenta una mayor cantidad de criterios cumplidos para el diagnostico.

### **Estilos de apego**

En terminos globales los pacientes con TND presentaron una mayor proporcion de individuos presentando estilos de apego inseguro en comparacion con individuos con estilos de apego seguro y particularmente una mayor proporcion en el subtipo de estilo de apego inseguro preocupado. Unicamente el 27% de la muestra reporto un estilo de apego seguro lo cual es opuesto a lo que se observa en poblacion abierta en mexico. En una muestra de hombre adultos residentes de la ciudad de mexico se encontraron frecuencias de apego seguro en 66%, inseguro en 16% y evitativo y

temeroso en el 18%, lo cual contrasta con los datos de nuestra población clínica (66). En otro estudio realizado en 122 estudiantes mexicanos, se encontró que en general la población tendía a identificarse más con el estilo de apego seguro y evitativo. Las mujeres presentaban mayor estabilidad en su estilo de apego en comparación con los hombres, presentando de forma más frecuentemente estilos de apego seguro mientras que los hombres presentaban mayores inconsistencias dependiendo a la edad con tendencia a apego inseguros (evitativo y ansioso) y conforme la edad avanzaba presentaban mayor cohesión en el apego y mayor frecuencia de apego seguro y evitativo lo cual sugeriría una carencia de habilidades en el manejo de interacciones afectivas por parte de los hombres (67).

Una persona con estilo de apego seguro, se caracteriza por acercarse emocionalmente a los otros de manera sencilla y mostrar ciertas competencias para establecer una experiencia de dependencia mutua segura y confortable (68). Sus relaciones con el otro son más estables, íntimas y satisfactorias y su perspectiva de sí mismo es más integrada y coherente. Estas personas son capaces de hablar de las experiencias adversas negativas o penosas de su infancia de manera reflexiva y relativamente desprovista de mecanismos de defensa (69,70). En cambio, las personas con un estilo de apego inseguro se sienten incómodas con las relaciones que involucran cercanía emocional por lo que se mantienen alejados, argumentando muchas veces la importancia de la independencia y la autosuficiencia. Es característica en estos sujetos la inhibición de sentimientos negativos o agresivos, con la finalidad de mantener la aprobación social por parte de padres, pares y

relaciones afectivas. Lo anteriormente mencionado concuerda con el modelo del TND en el cual la relación con las figuras de autoridad (cuidadores primarios) tiende a ser retadora, desafiante y en constante trasgresión a las normas impuestas por estas figuras.

En un segundo estudio en donde se investigó la relación entre la psicopatología y el apego en población adolescente, así como la influencia que el género podría presentar en estas variables, se encontró que las mujeres tendían a presentar mayores niveles de psicopatología y mayor tendencia a estilos de relación inseguros, en comparación con la población masculina, por esta razón los estilos de apego se han llegado a relacionar con una mayor tendencia a presentar psicopatología (71).

### **Comorbilidad psiquiátrica y TND**

En nuestra muestra no se encontraron diferencias en asociaciones hacia las comorbilidades del TND dependiendo de su predominio sintomático como ha sido reportado en muestras sajonas, donde se ha reportado que el subtipo irritable presenta asociación con trastornos ansiosos y depresivos, el subtipo testarudo que presenta asociación con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y el hiriente asociado a trastorno disocial con el especificador de callo emocional (6, 7, 8, 9 y 10). En este caso la estratificación por grupos englobando a los pacientes con mayor sintomatología y mayor gravedad en el grupo de mixtos puede ser un porque desde una perspectiva estadística no se encontraron diferencias.



Dentro de los comorbidos psiquiatricos el unico que presento diferencia significativa fue el de Trastorno por estrés postraumatico, en el cual los pacientes presentaron mayores puntuaciones en las escalas de irritabilidad. Este hallazgo es importante debido a que parte del constructo del TEPT incluye datos de hiperactivacion dentro de los cuales la irritabilidad podria estar incluida. En el TEPT la percepcion de señales amenazantes se encuentra afectado llevando a los pacientes con este trastorno a tener respuestas negativas desproporcionadas a situaciones que podrian ser interpretadas como seguras por parte de los familiares y cercanos aunque por el paciente son vividas como una afrenta directa a su seguridad, por lo que en algunos casos es posible que estos pacientes reaccionen con agresividad e irritabilidad a situaciones que en otras personas no responderian lo cual nos inclina a considerar consistente el resultado de puntuaciones altas en la escala de irritabilidad por parte de estos individuos (73). En este caso es importante considerar que la muestra total comprendio pocos pacientes con esta comorbilidad por lo que el poder estadistico de esta asociacion aun siendo significativa es pobre, lo cual es un area de oportunidad en futuros estudios.

### **Irritabilidad y TND**

La escala ARI-P resulto util para la valoracion de gravedad de los pacientes con TND aquellos pacientes que presentaron puntuaciones mas altas en esta escala fueron los que reportaron mayor disfunción secundaria a su irritabilidad, por otro lado se reflejo una mayor gravedad en cuanto a criterios diagnosticos debido a que los

pacientes con mayores puntuaciones en la escala ARI-P presentaron mayor prevalencia de sintomatología mixta.

Los pacientes con puntuaciones mas altas en la escala ARI-P correlacionaron para mayores puntuaciones en las escalas de ansiedad y evitacion en el ECR-RS lo que correlaciona con el estilo de apego temeroso en mayor proporcion. Es interesante que la diferencia se haya encontrado con mayor significancia por parte de la escala ARI medida por los padres, esto se podria interpretar como la vision que los padres tienen de los adolescentes en las cuales se califica la irritabilidad con mayor objetividad. El apego temeroso se podria asociar con mayor irritabilidad en la medida en la cual los individuos con este estilo vincular presentan mayor reactividad a estímulos que pueden observar como amenazantes ya sea como la idea y posibilidad de ser abandonados por los padres (inseguridad en la relacion) o el estilo vincular defectuoso en el cual estos adolescentes tiende a acercarse menos a los padres, depender menos de ellos y tener una mala relacion de comunicación. En los pocos estudios realizados con adolescentes se encuentra una concordancia entre el estilo de apego desarrollado con los padres y el desarrollado con los iguales. Así aquellos con apego inseguro muestran hostilidad y falta de habilidades sociales en las relaciones con los pares, mientras que aquellos con apego seguro, muestran una mayor competencia social y tienen amistades de mejor calidad, mostrándose más cómodos con las interacciones emocionales que tienen lugar entre amigos íntimos (72).

## **Polimorfismos del gen SLC6A4**

No se encontraron diferencias significativas entre los homocigotos para el brazo largo, homocigotos para el brazo corto y heterocigotos del gen del transportador de serotonina entre los diferentes grupos del Trastorno negativista desafiante. Esto refleja que el riesgo de presentar alguna de las dimensiones del trastorno negativista desafiante al presentar alguna de las variantes de riesgo del gen de transportador de serotonina (alelo S), no se encontro a traves de un analisis bivariado. Seria util poder contar con una poblacion de adolescentes que no presentaran psicopatologia para poder comparar variantes alelicas de este gen y buscar diferencias entre grupos.

En una tesis de especialidad, realizada en pacientes con Trastorno limite de la personalidad (TLP) se estudio estilos de apego y frecuencias alelicas del gen SCL6A4. En este estudio se encontro que de 91 pacientes con TLP 22(24%) presentaron la variante SS, 57(63%) presentaron la variante SL y 12 (13%) a LL con un 56% alelos S y 44% alelos L, los controles (136) presentaron 39 (29%) la SS, 64 (47%) la SL y 22 (24%) la LL. Se concluyo que existia una diferencia estadisticamente significativa entre pacientes con TLP y controles para la presencia del alelo S del transportador de serotonina al compararlo con controles, de igual forma los pacientes con las variantes cortas presentaron mayor impulsividad y hostilidad en especial en presencia de un estilo de apego temeroso (75). En el presente estudio no se utilizo un grupo control debido a que el objetivo era comparar diferencias entre los subtipos del TND.

En este aspecto el análisis arrojó que los pacientes que se calificaron como heterocigotos SL, presentaron mayores puntuaciones en la escala ARI-P, al ser comparado con los homocigotos SS/LL. Este dato puede ser confusorio y debe de ser tomado con precaución esto debido a que la mitad de la muestra presentó estas características alelicas. Para poder realizar un análisis con mayor poder estadístico es necesario ampliar la muestra para poder tener una mayor proporción de pacientes con homocigotos para la variante protectora LL y para la variante de riesgo SS para así observar como se comportan estos dentro de una población más extensa.

Se reportó asociación del polimorfismo 5-HTTLPR con TND, con una alta significancia para conducta prosocial y emocionalidad negativa, encontrándose una relación indirecta entre el largo del alelo 5-HTTLPR con prosociabilidad y una relación con la emocionalidad negativa. La prosociabilidad en este estudio se encontró inversamente asociada con la emocionalidad negativa (65).

### **Limitaciones y fortalezas**

El presente estudio cuenta con algunas limitaciones. Primero los estilos de apego fueron medidos con una escala elaborada para la medición de los factores preocupación y evitación y en un análisis secundario siguiente el modelo de Montgomery (74) se asignó un estilo de apego, este método aunque puede ser útil aunque no es el estándar de oro para la medición del apego. La poca presencia de datos faltantes y pérdida de datos es una fortaleza.

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes con TND presentan mayor proporción de estilos de apego inseguro cuando son comparados con la población general, aunque el presente estudio no consiguió comprobar la existencia de diferencias entre los subtipos del TND.

Se encontró que los pacientes con estilo de apego temeroso eran los que presentaban mayor irritabilidad en general mientras se encontraban dentro de las categorías “irritable” y “mixta” del TND.

Se encontró una gran prevalencia del polimorfismo S en la muestra de pacientes con TND aunque no se encontró diferencias entre la proporción de los que presentaban el subtipo irritable y el subtipo testarudo.

## REFERENCIAS

1. Medina-Mora ME, Borges G, Muñoz CL, Benjet C, Blanco JJ, Bautista CF y col. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México, *Salud Mental* 26(4) 2003:1-16
2. Stringaris A, Goodman R. Longitudinal outcome of youth transition among affective and behavioral disorders in adolescent boys. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2004(46):1200-1210
3. Leibenluft, E. (2011). Severe mood dysregulation, irritability, and the boundaries of bipolar disorder in youths. *American Journal of Psychiatry*, 168, 129-142.
4. Leibenluft, E., Charney, D. S., Towbin, K. E., Bhangoo, R. K., & Pine, D. S. (2003). Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *American Journal of Psychiatry*, 160, 430-437.
5. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: Author
6. Burke, J. D. (2012). An affective dimension within oppositional defiant disorder symptoms among boys: Personality and psychopathology outcomes into early adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 1176-1183
7. Burke, J. D., Hipwell, A. E., & Loeber, R. (2010). Dimensions of oppositional defiant disorder as predictors of depression and conduct disorder in preadolescent girls. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49, 484-492
8. Ezpeleta, L., Granero, R., de la Osa, N., Penelo, E., & Domenech, J. M. (2012). Dimensions of oppositional defiant disorder in 3-year-old preschoolers. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 1128-1138.

9. Stringaris, A., & Goodman, R. Longitudinal outcome of youth oppositionality: Irritable, headstrong, and hurtful behaviors have distinctive predictions. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48, 404-412.
10. Stringaris, A., & Goodman, R. Three dimensions of oppositionality in youth. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 216-223.
11. Leibenluft, E., Cohen, P., Gorrindo, T., Brook, J. S., & Pine, D. S. (2006). Chronic versus episodic irritability in youth: A community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associations. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 456-466.
12. Copeland, W. E., Angold, A., Costello, E. J., & Egger, H. (2013). Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *American Journal of Psychiatry*, 170, 173-179
13. World Health Organization. (1992b). *The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, Switzerland: Author
14. Waschbusch, D. A., & Sparkes, S. J. (2003). Rating scale assessment of attention-Deficit/Hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD): Is there a normal distribution and does it matter? *Journal of Psychoeducational Assessment*, 21, 261-281
15. Greene, R. W., & Doyle, A. E. (1999). Toward a transactional conceptualization of oppositional defiant disorder: Implications for assessment and treatment. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 2, 129-148
16. Nick, M. K., Kazdin, A. E., Hirpi, E., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime prevalence, correlates, and persistence of oppositional defiant disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 703-713.

17. Boylan, K., Vaillancourt, T., Boyle, M., & Szatmari, P. (2007). Comorbidity of internalizing disorders in children with oppositional defiant disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry, 16*, 484-494
18. Burke, J. D., Loeber, R., Lahey, B. B., & Rathouz, P. J. (2005). Developmental transitions among affective and behavioral disorders in adolescent boys. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 46*, 1200-1210
19. Cavanagh M, Quinn D, Duncan D, Graham T y Balbuena L. Oppositional Defiant Disorder is better conceptualized as a disorder of emotional regulation, *Journal of attention disorders J. of Att. Dis. 2013; XX(X) 1-XX*
20. Permuy B, Merino H, Fernandez-Rey J, Adult attachment styles and cognitive vulnerability to depression in a sample of undergraduate students: the mediational roles of sociotropy and autonomy, *Int J Psychol, 2010;45(1):21-7*
21. Marganska A, Gallagher M, Miranda R. Adult Attachment, emotion dysregulation, and symptoms of depression and generalized anxiety disorder. *Am J Orthopsychiatry 2013;83(1):131-41*
22. Pasalich DS, Dadds MR, Hawes DJ, Brennan J, Attachment and callous-unemotional traits in children with early-onset conduct problems. *J Child Psychol Psychiatry 2012 53(8):838-45*
23. Green J, Stanley C, Peters S, Disorganized attachment representation and atypical parenting in Young school age children with externalizing disorder, *Attach hum dev 2007 9(3):207-22*
24. Netherton E, Schatte D, Potential for oxytocin use in children and adolescents with mental illness, *Hum Psychopharmacol 2011 26(4-5):271-81*



25. McLaughlin KA, Hatzenbuehler ML, Mennin DS, Nolen-Hoeksema S. Emotion dysregulation and adolescent psychopathology: a prospective study. *Behav Res Ther.* 2011;49:544-54
26. Stringaris, A., Zavos, H., Leibenluft, E., Maughan, B., & Eley, T. (2011). Adolescent irritability: Phenotypic associations and genetic links with depressed mood. *American Journal of Psychiatry*, 169, 47–54.
27. The affective reactivity Index: a concise irritability scale for clinical and research settings, Stringaris A, Goodman R, Ferdinando S, Razdan V, Muhrer E, Leibenluft E y cols, *Journal of child psychology and psychiatry* 53;11(2012):1109-117
28. Bowlby J. The nature of the child's tie to his mother. *Intl J Psychoanalysis* 1958;39: 350-373
29. Ainsworth M, Blehar M, Waters E, et al. *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation.* Hillsdale New Jersey: Erlbaum. 1978
30. Main M, Solomon J. Procedures for identifying infants as disorganized/disorientes during the Ainsworth Strange Situation. In Greenberg M, Cicchetti D (Eds.), *Attachment in the preschool years: Theory, research and intervention* (pp. 121-60). Chicago IL: University of Chicago Press
31. Stupica B, Sherman LJ and Cassidy J, Newborn Irritability Moderates the association between infant attachment security and toddler exploration and sociability, *Child Dev.* 2011 82(5):1381-1389
32. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F, Nogales I, Fresan A, de la Peña F y cols, Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for

School-age Children—Present and Lifetime version (K-SADS-PL) *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2006;34(1):36-40

33. Shaw DS, Owen EB, Giovannelli J, Winslow EB. Infant and toddler pathways leading to early externalizing disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:36-43

34.-Dodge K. The structure and function of reactive and proactive aggression. En: the development and treatment of childhood aggression. Pepler DJ, Rubin KH (eds). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates: 1991; pp 201-218

35.-Kidd T, Hamer M, Steptoe A. Examining the association between adult attachment style and cortisol responses to acute stress, *psychoneuroendocrinology* 2011;36(6):771-779.

36.- Waters E. The Stability of Attachment Security from Infancy to Adolescence and Early Adulthood: General Introduction. *Child Development* 2000;71:678-683.

37. Main M, Solomon J. Procedures for identifying infants as disorganized/disorientes during the Ainsworth Strange Situation. In Greenberg M, Cicchetti D (Eds.), *Attachment in the preschool years: Theory, research and intervention* (pp. 121-60). Chicago IL: University of Chicago Press

38. Waters E. The Reliability and Stability of Individual Differences in Infant-Mother Attachment. *Child Development* 1978;49:483-494.

39. Fraley, R. C., Heffernan, M. E., Vicary, A. M., & Brumbaugh, C. C. (2011). The Experiences in Close Relationships-Relationship Structures questionnaire: A method for assessing attachment orientations across relationships. *Psychological Assessment*, 23, 615-625.

40. Fraley, R. C., Vicary, A. M., Brumbaugh, C. C., & Roisman, G. I. (2011). Patterns of stability in adult attachment: An empirical test of two models of continuity and change. *Journal of Personality and Social Psychology, 101*, 974-992.
41. Donbaek DF & Elklit A, A Validation of the Experiences in close Relationships-Relationships Structures scale (ECR-RS) in adolescents, Attachment and human Development, 2013;16(1):58-76
42. Bartholomew, K., & Horowitz, L. M. (1991). Attachment styles among young adults: A test of a four-category model. *Journal of Personality and Social Psychology, 61*(2), 226–24
43. Coccaro E, Berman M, Kavoussi R, Hauger R. Relationship of prolactin response to d-fenfluramine to behavioral and questionnaire assessments of aggression in personality disorder men. *Biological Psychiatry 1996;40*(5):157-64.
44. Linnoila V, Virkkunen M, Aggression, suicidality, and serotonin. *The Journal of Clinical Psychiatry 1992;53*(6):46-51.
45. Siever L, Buchsbaum M, New A, Spiegel-Cohen J, Wei T, Hazlett E, l-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with (18F) Fluorodeoxyglucosa positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology 1999;20*(5):413-23
46. New A, Hazlett E, Bochbaum M, Goodman M, Reynold D, Mitropoulou V, Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Archives of General Psychiatry 2002;59*(7):621-629.
47. Markovitz P, Calabrese J, Schulz S, Meltzer H. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *The American Journal of Psychiatry 1991;148*(8):1064-1067.

48. Coccaro E, Bergeman C, Kavoussi R, Seroczynski A. Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biological psychiatry* 1997;41(3):273-284.
49. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 2006;66:2621-24
50. Greenberg B, Tolliver T, Huang S, Li Q, Bengel D, Murphy D. Genetic Variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999;88:83-87
- 51-Bennet A, Lesch K, Heils A, Long J, Lorenz J, Shoaf S. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Molecular Psychiatry* 2002;7:118-122
- 52.Coccaro E, Kavoussi R, Lesser J. Self and other directed human aggression; the role of the central serotonergic system. *International Clinical Psychopharmacology* 1992;6(6):70-83
53. Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Molecular Psychiatry* 2000;5:193-195
54. Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger J, Castelnaud D, Mouthon D, Association between violent suicidal behaviour and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Molecular Psychiatry* 2001;6:338-341.
55. Hallikainen T, Saito T, Lachman H, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyanen O, Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Molecular psychiatry* 1999;4:385-388.

56. Fonagy P, Gergely G, Juris E, Target M. Affect Regulation, mentalization and the development of the self. New York: other Press;2002
57. Goldman D, Hu X, Zhu G, Lipsky R, Murphy D. The serotonin transporter: new alleles, function and phenotype. Third anual pharmacogenetics in psychiatry meeting, New York: 2004.
58. Silva H, Iturra P, Solari A, Villarroel J, Jerez S, Vilma W. Polimorfismos del transportador de serotonina y efecto de fluoxetina sobre la impulsividad y la agresividad en el trastorno limite de la personalidad. Actas Esp Psiquiatr 2007;35(6):387-392
59. Monteleone P, Santonastaso P, Tortorella A, Favaro A, Fabrazzo M, Castaldo E et al, Serotonin Transporter polymorphism and potential response to SSRIs in bulimia nervosa. Mol Psychiatry 2005;10:716-8
60. Lesch K. The 5-HT transporter gene-linked polymorphic región (5-HTTLPR) in an evolutionary perspective: alternative allelic variation in Rhesus monkeys. Neural Transm 1997;104:1259-1266.
61. Suomi S. Social and biological mechanism underlying impulsive aggressiveness in Rhesus monkeys, in the causes of conduct disorder and severe juvenile delinquency. New York: Guilford;2003.
62. Hicks BM, Krueger RF, Iacono WG, McGue M, Patrick CJ. Family Transmission and heritability of externalizing disorder, a twin-family study, Arch Gen Psychiatry. 2004;61:922-928
63. Coolidge FL, Thede LL, Young SE, Heritability and the comorbidity of attention déficit hyperactivity disorder with behavioral disorder and executive function déficits: a preliminary investigation, Dev Neuropsychol 2000;17(3):273-87

64. Grevet EH, Marques FZ, Salgado CA, Fischer AG, Kalil KL, Victor MM, Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD. *J Neural Transm* 2007;114(12):1631-6
65. Brammer WA, Lee SS, Prosociality and negative emotionality mediate the association of serotonin transporter genotype with childhood ADHD and ODD, *J Clin Child Adolesc Psychol* 2013;42(6):809-19
66. (Ojeda A. Evaluacion de diferentes estilos de vinculos de pareja. Diferencias entre residentes (Mexico DF) y migrantes (EEUU). **Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación Psicológica** 24(2) 2007;59-76)
67. (Monroy Tello M and Montero M. (2002) Distribucion del modeo tetracategorico de apego en una muestra de adultos mexicanos. *Psicologia social en México* Vol 9 534-541).
68. Dutra, L., Naksh-Eiskovits, O. y Westen, D. Relationship between attachment patterns and personality pathology in adolescents. *Child adolescents psychiatric* 2002, 41 (9), 1111-1123.
69. Bowlby, J. *A secure base: Parent-child attachment and healthy human development*. New York, USA: Basic Books; 1988.
70. Marrone, M. *La teoría de apego un enfoque actual*. Madrid, España: Primática; 2001.
71. González, R., Ysern, L., Martorell, C., Matéu, C., y Barreto, P. (2011). Relaciones entre psicopatología y apego en la adolescencia. *RIDEP*, 29(1), 9-26.
72. *El apego*. Argentina: Editorial Paidós. Delgado, G., Oliva, D., y Sánchez, I. (2011).
73. Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour Research and therapy*. 2000, 38(4):3129-345

74. Bartholomew, K., & Horowitz, L. M. (1991). Attachment styles among young adults: A test of a four-category model. *Journal of Personality and Social Psychology*, 61(2), 226–244.

75. Luna D. Tesis de especialidad en psiquiatría: Asociación de impulsividad y agresividad con estilos de apego en pacientes con trastorno límite y su relación con el gen del transportador de serotonina. 2011, UNAM

## Anexo 1

### TRASTORNO NEGATIVISTA DESAFIANTE (ODD)

\*OD1. En un periodo de 3 meses durante que tan frecuentemente hacías cosas que hacían enojar a los adultos. Cuáles de las siguientes cosas hiciste tú durante este periodo?:

	SI (1)	NO (2)		1 VEZ X SEMANA (8)	DIARI O (9)
*OD1a. Con frecuencia te enojabas, perdías la paciencia o hacías berrinches?  (FRASE CLAVE: con frecuencia te enojabas)	1	2		8	9
*OD1b. Con frecuencia discutías o “contestabas de mala manera” a los adultos?  (FRASE CLAVE: discutir con frecuencia con los adultos)	1	2		8	9
*OD1c. Con frecuencia desobedecías las normas de tu casa, de la escuela o del trabajo?  (FRASE CLAVE: con frecuencia desobedecer las normas)	1	2		8	9
*OD1d. Con frecuencia rehusabas obedecer las órdenes de los adultos como de tus padres, de tus profesores, o de tus jefes?  (FRASE CLAVE: Rehusar seguir órdenes)	1	2		8	9
*OD1e. Estabas enojado(a) gran parte del tiempo?  (FRASE CLAVE: estar enojado(a) gran parte del tiempo)	1	2		8	9
*OD1f. Con frecuencia sentías que se aprovechaban de ti o que te trataban injustamente?  (FRASE CLAVE: sentir que te trataban injustamente)	1	2		8	9



*OD1g. Fastidiabas a otras personas a propósito haciendo o diciendo cosas solamente para molestarlos? (FRASE CLAVE: molestar a otras personas a propósito)	1	2		8	9
*OD1h. Culpaste a otros por tus errores o por tu mal comportamiento?  (FRASE CLAVE: culpar a otros por tus errores o por tu mal comportamiento)	1	2		8	9
*OD1i. Hiciste cosas dañinas para “vengarse de la gente” por cosas que hicieron que a ti no te gustaron? (FRASE CLAVE: hacer cosas dañinas para vengarse)	1	2		8	9
*OD1j. Te ofendías con facilidad por cómo las personas te trataban?  (FRASE CLAVE: ofenderse fácilmente)	1	2		8	9
*OD1k. Te molestan con facilidad otras personas?  (FRASE CLAVE: Ser fácilmente molestado por otras personas)	1	2		8	9

**TRASTORNO NEGATIVISTA DESAFIANTE (ODD)**

\*OD1. En un periodo de 6 meses durante que tan frecuentemente su hijo hacías cosas que hacían enojar a los adultos.

	SI (1)	NO (2)		1 VEZ X SEMANA (8)	DIARIO (9)
*OD1a. Con frecuencia su hijo(a) se enoja, pierde la paciencia o hace berrinches?  (FRASE CLAVE: con frecuencia se enoja)	1	2		8	9
*OD1b. Con frecuencia su hijo(a) discute o “contesta de mala manera” a los adultos?  (FRASE CLAVE: discute con frecuencia con los adultos)	1	2		8	9
*OD1c. Con frecuencia su hijo(a) desobedece las normas de casa, escuela o trabajo?  (FRASE CLAVE: con frecuencia desobedecer las normas)	1	2		8	9
*OD1d. Con frecuencia rehúsa obedecer las órdenes de los adultos como padres, profesores, o jefes? (FRASE CLAVE: Rehúsa seguir órdenes)	1	2		8	9

*OD1e. Está enojado(a) gran parte del tiempo?  (FRASE CLAVE: se encuentra enojado(a) gran parte del tiempo)	1	2		8	9
*OD1f. Con frecuencia siente que se aprovechaban de el(ella) o que lo tratan injustamente? (FRASE CLAVE: siente que lo tratan injustamente)	1	2		8	9
*OD1g. Su hijo(a) fastidia a otras personas a propósito haciendo o diciendo cosas solamente para molestarlos? (FRASE CLAVE: molesta a otras personas a propósito)	1	2		8	9
*OD1h. Culpa a otros por sus errores o mal comportamiento?  (FRASE CLAVE: culpar a otros por sus errores o mal comportamiento)	1	2		8	9
*OD1i. Hace cosas dañinas para “vengarse de la gente” por cosas que hicieron que a el(ella) no le gustaron? (FRASE CLAVE: hacer cosas dañinas para vengarse)	1	2		8	9
*OD1j. Se ofende con facilidad por cómo las personas lo(a) tratan? (FRASE CLAVE: ofenderse fácilmente)	1	2		8	9
*OD1k. Se molesta con facilidad con otras personas?  (FRASE CLAVE: Ser fácilmente molestado por otras personas)	1	2		8	9

## ARI-P

Nombre:

Edad:

Para cada ítem, por favor, marque en el casillero que corresponda: No es cierto, A veces cierto, Cierto. En los *últimos seis meses*, comparando con otros de la misma edad, ¿cuál describe mejor el comportamiento/sentimientos de su hijo/a? Por favor, intente responder todas las preguntas.

	No es cierto	A veces cierto	Cierto
Los demás lo/la irritan fácilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierde la paciencia frecuentemente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Permanece enojado/a mucho tiempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Está enojado/a la mayor parte del tiempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se enoja frecuentemente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierde la paciencia fácilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En general su <i>irritabilidad</i> le causa problemas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MUCHAS GRACIAS POR SU AYUDA

© 2012 Stringaris A (King's College London), Goodman R (King's College London),  
Ferdinando S (King's College London), Razdan V (National Institutes of Health), Mührer E  
(National Institutes of Health), Leibenluft E (National Institutes of Health), Brotman MA  
(National Institutes of Health).

## ARI-S

Nombre:

Edad:

Para cada ítem, por favor, marca en el casillero que corresponda: No es cierto, A veces cierto, Cierto En los *últimos seis meses*, comparando con otros de la misma edad, ¿cuál describe mejor tu comportamiento/sentimientos? Por favor, intenta responder todas las preguntas.

	No es cierto	A veces cierto	Cierto
Los demás me irritan fácilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierdo la paciencia frecuentemente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Permanezco enojado mucho tiempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estoy enojado la mayor parte del tiempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me enojo frecuentemente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierdo la paciencia fácilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En general mi <i>irritabilidad</i> me causa problemas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MUCHAS GRACIAS POR TU AYUDA

© 2012 Stringaris A (King's College London), Goodman R (King's College London),  
Ferdinando S (King's College London), Razdan V (National Institutes of Health), Muhrer E  
(National Institutes of Health), Leibenluft E (National Institutes of Health), Brotman MA  
(National Institutes of Health).

Fecha de elaboración: \_\_\_\_\_



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

***Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz***

**Título de la investigación:**

**Asociación entre las dimensiones del Trastorno Negativista Desafiante, estilos de apego y polimorfismos del gen del transportador de serotonina en una muestra clínica de adolescentes**

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

Estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, éste estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Justificación: El trastorno negativista desafiante como gran parte de los trastornos psiquiátricos en la infancia y adolescencia presenta múltiples factores que influyen en su

desarrollo, evolución y pronóstico, entre los cuales se encuentran factores biológicos como lo son los genes que regulan la química del cerebro, así como causas ambientales como la calidad de la capacidad para crear figuras de apego por parte del niño.

Objetivos: La investigación en la que participará buscará establecer si existe una asociación entre los subtipos del trastorno negativista desafiante con variantes genéticas y de igual forma buscar asociación con los estilos a través de los cuales tienden a relacionarse con las personas importantes en su vida.

*Procedimientos del estudio: Una vez que el paciente haya sido valorado por el servicio de Preconsulta y sea canalizado a la Clínica de la Adolescencia, le será asignado un médico tratante quien le aplicará una Historia clínica y posterior a ésta se realizará una entrevista con médico adscrito de la clínica para definir diagnóstico y tratamiento.*

Posterior a esto se le hará la invitación a participar en este estudio de investigación, si usted acepta, firmará esta carta de consentimiento informado, y enseguida será entrevistado por el investigador principal para la aplicación de las escalas correspondientes al paciente adolescente y a sus padres, para establecer el estilo de apego a través del cual el paciente se vincula con los padres y otras figuras importantes en su vida y se solicitará una muestra de ADN a través de una muestra de **mucosa oral**. Se asegura al participante además que los utensilios empleados para la toma del cepillado de **mucosa oral** son nuevos, estériles y serán descartados de forma apropiada para que no representen peligro sanitario alguno.

La participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar en ella, esto de ninguna manera afectará negativamente la calidad de la atención médica. De esta forma y como se mencionó anteriormente, la participación es importante ya que podrá contribuir al conocimiento científico que los médicos tendrán acerca del trastorno que se investiga.

Es su derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento su participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en el cuidado médico. Además la muestra que donará para los análisis genéticos será destruida en el caso en que decida retirar su consentimiento informado para participar en el estudio.

Se realizarán 2 cuestionarios para el paciente adolescente y uno a los padres. Con una duración de 20 min para todas las escalas. La realización de estas pruebas no tiene riesgo alguno y no implican costo adicional.

Al terminar las pruebas se continuará la atención psiquiátrica con el médico tratante previamente asignado en consulta externa.

Beneficios: *El (la) participante no tendrá un beneficio directo. Sin embargo el hecho de donar una muestra para este estudio nos ayudará comprender más acerca de las causas de estos complejos trastornos/problemas como el que su hijo (a) presenta. En el futuro es posible que esta información beneficie a otras personas.*

Confidencialidad: Los datos obtenidos a partir de esta entrevista son confidenciales. Se asignará un código a los expedientes de la investigación y muestras de **mucosa oral**, por lo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Contacto: Si tiene alguna pregunta, puede contactar a los investigadores responsables de este estudio al teléfono 41605309, Dr. Lino Renán Villavicencio Flores; o bien directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Edificio de Servicios Clínicos, Torre de Subespecialidades, Primer piso (Clínica de la Adolescencia), consultorio 07.

GRACIAS

Nombre y Firma del Paciente.	Nombre y Firma del Padre o Tutor.
Nombre y Firma de Testigo 1.	Nombre y Firma de Testigo 2.
Nombre y Firma del Investigador que consintió.	Nombre y Firma del Investigador Principal.



Fecha de elaboración: \_\_\_\_\_



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ

## CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Hola. Te invitamos a participes en el estudio titulado: “Asociación entre las dimensiones del Trastorno Negativista Desafiante, estilos de apego y polimorfismos del gen del transportador de serotonina en una muestra clínica de adolescentes”, que se lleva a cabo en la clínica de la adolescencia en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM)

¿De qué se trata el proyecto?

Este es un proyecto innovador que ayudará a muchos jóvenes con Trastorno Negativista Desafiante (TND) como podría ser tu caso a poder determinar si algunos aspectos relacionados con tu familia y con tus genes (información heredada de tus padres) se podrían asociar con la respuesta al tratamiento.

¿De qué forma participaré?

Además de la evaluación clínica de rutina en la clínica de adolescentes, la participación consistirá en una muestra de **mucosa oral** de tu información genética. La muestra será entregada al departamento de genética del INPRF para que ellos realicen el estudio de los genes. Tras este procedimiento se te aplicarán una serie de cuestionarios en una sola ocasión. La participación no tiene ningún costo para ti.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

Ninguno, ya que los utensilios empleados serán nuevos y estériles para que tu salud e integridad física sea cuidada en todo momento y no representen peligro alguno, la muestra de células será tomada mediante cepillado oral, el cual no es doloroso ni peligroso.

¿Cómo me beneficiaré de la participación?

Debido a la evaluación que se realizara del trastorno mediante entrevistas y escalas así como el estudio genético los médicos tendrán mayor información acerca de padecimiento lo cual ayudaría con tu evaluación y tratamiento. Además de que podrías contribuir con un bien común, para entender mejor el padecimiento que presentas ya que al tener mas información del Trastorno negativista desafiante se podría mejorar las condiciones de salud de personas que podrían tener tú mismo diagnóstico.

¿Qué sucederá con la muestra con información genética?

Si estás de acuerdo la muestra será almacenada en un refrigerador en el departamento de genética del INPRF bajo la supervisión del Dra. Beatriz Camarena Medellín. Siendo almacenada bajo un código numérico y se mantendrá de forma estrictamente confidencial el archivo que especifica este código con tu nombre. Ninguna otra persona que no esté ligada a estas investigaciones podrá hacer uso de este material y mucho menos acceso a la información

¿Cuáles son mis derechos como participante?

Tienes derecho a participar de forma voluntaria. En el caso de que tus padres o tutores no deseen participar esto de ninguna manera va a afectar negativamente el acceso y la calidad de la atención médica que vas a recibir.

Tú tienes derecho a que en el momento que quieras puedas retirar el consentimiento para participar en el estudio. En dicho caso, la muestra que donaras para los análisis genéticos será destruida esa decisión no tendrá consecuencias negativas en acceso y la calidad de la atención médica que vas a recibir.

También tienes derecho a la confidencialidad por lo que se salvaguardara el anonimato los datos y muestras esto lo realizaremos asignando un código numérico común de tal suerte que solo el investigador responsable tendrá acceso a esa información. Por lo anterior tu identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados

¿Podré conocer los resultados del estudio genético?

Los resultados individuales del análisis genético no te serán proporcionados puesto que estos datos solo son útiles para la investigación correspondiente y no tiene significado clínico alguno hasta el momento.

En el caso de que el menor no sepa leer ni escribir o se considere prudente otorgar la información oralmente se puede utilizar la siguiente guía.

*Hola. Te invitamos a participar en un estudio innovador que ayudará a muchos Jóvenes con Trastorno Negativista Desafiante (TND) como podría ser tu caso a poder determinar si algunos aspectos relacionados con tu familia y con tus genes (información heredada de tus padres) se podrían asociar con la respuesta al tratamiento.*

*Si estás de acuerdo en participar, te pedimos que además de contestar los cuestionarios que normalmente se utilizan en la Clínica de la Adolescencia para conocer más de ti y de lo que te sucede, una muestra de tu información genética obtenida a través de una toma de mucosa oral. La muestra será entregada al departamento de genética del INPRF para que ellos realicen el estudio de los genes. No existe beneficio directo por participar, sin embargo en caso de que decidas hacerlo, nos ayudarás a conocer más sobre lo que te sucede y en futuro eso podrá ayudar a otros chicos (as) como tú.*

*Por favor, habla de esto con tus padres antes de decidir si participar o no. Nosotros también hablaremos con ellos para pedir su consentimiento para que participes en este estudio. Pero incluso si tus padres dicen que “sí”, tú puedes decidir no participar. Si tú no quieres participar en este estudio, no tienes que hacerlo. Recuerda que participar en este estudio depende de ti y nadie estará enojado si no quieres participar o si después de decir sí, cambias de opinión.*

*Si tú tienes alguna pregunta sobre el estudio puedes hacerla. Si tienes una pregunta después que ahora no la pensaste puedes llamarme a los números que vienen en esta hoja.*

*Si firmas esta hoja significa que estás de acuerdo con participar en el estudio. Tú y tus padres tendrán una copia de este formato.*

¿A quién puedo llamar si tengo preguntas o problemas o decido no participar una vez dada mi muestra de **mucosa oral**?

En ambos casos, puedes contactar al Dr. Lino Renán Villavicencio Flores investigadora principal del proyecto, al teléfono 41605305; así como al Dr. Francisco de la Peña Olvera y Dr. Lino Palacios Cruz al 41605305. O bien, puedes acudir directamente al Instituto Nacional de Psiquiatría al edificio de Servicios Clínicos, torre de Subespecialidades primer piso (Clínica de Adolescentes) o al Edificio de Neurociencias, primer piso (Laboratorio de Genética en Psiquiatría).

#### Consentimiento y Firmas

He hablado con el personal de investigación y éstos han contestado cordialmente todas y cada una de mis preguntas o dudas en términos que he podido entender. Además, entiendo y se me ha expresado claramente, que en cualquier momento puedo volver a consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir respecto del estudio.

Por lo que luego de leer y entender este documento, estoy de acuerdo en proporcionar una muestra de mucosa bucal que contenga ADN (o en otras palabras, información genética) para este estudio. Sé que es mi elección el proporcionar una muestra para este estudio. Entiendo que no me serán entregados mis resultados del estudio genético, ya que sólo serán útiles para fines de la investigación. Recibiré una copia de este formato de consentimiento informado.

Nombre y Firma del Paciente.	Nombre y Firma del Padre o Tutor.
Nombre y Firma de Testigo 1.	Nombre y Firma de Testigo 2.
Nombre y Firma del Investigador que consintió.	Nombre y Firma del Investigador Principal.