

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”



TESIS:

Estudio de asociación entre variantes polimórficas del gen *TPH1* e impulsividad en adolescentes con conducta suicida que reciben atención en un hospital psiquiátrico infantil de la Ciudad de México

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:**

Adriana Cecilia Chávez Granados

TUTORA:

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE DATOS

Nombre del Alumno autor del trabajo de Tesis:

Adriana Cecilia Chávez Granados

Correo electrónico: adrianachavez014@hotmail.com

Nombre del Tutor (a):

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

Correo electrónico: adgenis@inmegen.gob.mx

Institución donde labora: Laboratorio de genómica de las Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del INMEGEN

RESUMEN

Antecedentes: El suicidio constituye un problema de salud pública, es la segunda causa de defunción entre individuos de 15 a 29 años de edad. El intento suicida se considera un fenómeno complejo en el cual intervienen variables tanto biológicas como ambientales, considerándose aspectos neurobiológicos, sociales y genéticos; estableciéndose asociación con variantes polimórficas de genes como los serotoninérgicos principalmente. **Objetivo:** Analizar si existe correlación entre variantes polimórficas del gen *TPH1*, grado de impulsividad y conducta suicida en adolescentes, en comparación con controles sanos. **Material y Métodos:** Se incluyeron 44 pacientes en forma prospectiva de entre 12 a 17 años de edad, habían presentado un intento suicida y acudieron al servicio de urgencias del HPIJNN, al total de la muestra se le realizó entrevista clínica, se emplearon los instrumentos MINI KID; Escala de Impulsividad de Plutchik, Escala de Intencionalidad Suicida de Beck y Escala de Birleson. Se solicitó muestra de sangre periférica para obtener ADN y genotipificar los polimorfismos rs211102 y rs1607395 del gen *TPH1*. Resultados: se realizó el análisis de asociación de frecuencias alélicas y genotípicas mediante el programa FINNETI y no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variantes polimórficas rs211102 y rs1607395 del gen *TPH1* y la conducta suicida, ($X^2= 3.27$, $p= 0.848722$ / $X^2= 0.07$, $p= 0.25$) y ($X^2= 3.20$, $p= 0.07$ / $X^2= 0.12$, $p= 0.72$) respectivamente. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos sugieren que los polimorfismos estudiados no tienen relación con la conducta suicida en la población adolescente en estudio. Debe tomarse en cuenta que las enfermedades psiquiátricas se consideran genéticamente complejas, su etiología es multifactorial y al momento se requiere mayor investigación a fin de dilucidar los factores asociados.

Términos MeSH: *TPH1*, intento suicida, depresión

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
Aspectos genéticos y suicidio	8
TPH1 Gen de enzima triptófano hidroxilasa	8
TPH1 y variantes polimórficas.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN	10
HIPÓTESIS	10
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Procedimiento:.....	14
Instrumentos de medición.....	16
Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI KID)	16
Escala de Birlson (DSRS, Depression Self Rating Scale):	16
Escala de Intencionalidad Suicida de Beck (Suicide Intent Scale, SIS).	17
Escala de Impulsividad de Plutchik (EIP):.....	17
Análisis estadístico:.....	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS:.....	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES.	29
LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES	31
REFERENCIAS	32
ANEXOS	36

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Descripción de las variables del estudio.....	13
Figura 1. Diagrama de flujo del procedimiento.....	15
Figura 2. Cronograma de actividades.....	15
Tabla 2. Características sociodemográficas del grupo de adolescentes con intento suicida	20
Gráfica. 1. Comorbilidad psiquiátrica según MINI KID en adolescentes con intento suicida	21
Tabla 3. Diagnósticos psiquiátricos en adolescentes con intento suicida en MINI-KID	22
Tabla 4. Puntuación en Escala de Intencionalidad suicida en adolescentes con IS, depresión y alta impulsividad.....	22
Tabla 5. Número de intentos de suicidio en los adolescentes evaluados	23
Gráfica 2. Método utilizado para el intento suicida	23
Gráfica 3. Frecuencia de trastorno depresivo mayor en el total de la muestra según DSRS.....	24
Gráfica 4. Grado de impulsividad según escala de Plutchik.....	24
Tabla 6. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs211102 del gen TPH1.....	25
Tabla 7. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs1607395 del gen TPH1	25
Tabla 8. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs1607395 y rs211102 del gen TPH1 en relación con impulsividad y sintomatología depresiva (DSRS).....	26

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el suicidio constituye la segunda causa de defunción entre individuos de 15 a 29 años de edad. El cual ha ido incrementando en los últimos años, constituyendo un problema de salud pública.

La conducta suicida o suicidalidad actualmente se considera un constructo que abarca desde la presencia de ideas de muerte, hasta el suicidio consumado, abarcando la ideación, planeación e intentos suicidas. El intento suicida se considera un fenómeno complejo en el cual intervienen variables tanto biológicas como ambientales, considerándose aspectos genéticos, neurobiológicos y sociales. Los factores predictores de suicidio aún no están dilucidados y, es probable que la presencia de psicopatología sea el predictor más importante de suicidio, por otro lado se ha incrementado en adolescentes, lo que hace necesario indagar sobre aquellos factores que estén favoreciendo esta conducta, existen estudios en los que se hace énfasis a los aspectos psicosociales identificando poblaciones vulnerables, otros estudios han establecido asociación entre bajos niveles de colesterol e intento suicida, se asocia además con alteraciones en el sistema de monoaminas, tales como serotonina, noradrenalina, dopamina, haciendo énfasis en las alteraciones presentes en el sistema serotoninérgico a varios niveles, en sus receptores o en su sistema de enzimas, asociándose las alteraciones en este sistema con patrones de conducta de tipo impulsivo o agresivo.

Finalmente, en avance de la genómica en el estudio de las enfermedades consideradas genéticamente complejas ha brindado evidencia acerca de la contribución genética a esta conducta, estudios en familias reportan que de 6 a 36% de los pacientes con intentos de suicidio tienen antecedentes heredofamiliares y en estudios en gemelos monocigóticos reportan una concordancia de hasta el 17%, lo anterior sugiere un factor genético asociado; existen estudios que ponen de manifiesto una asociación entre determinadas variantes polimórficas de genes de sistemas monoaminérgicos con la conducta suicida. La heterogeneidad de los cuadros psiquiátricos sugiere que la conducta suicida está más relacionada con algunas características clínicas como la impulsividad, que con una entidad psiquiátrica específica.

MARCO TEÓRICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que el suicidio es la segunda causa de defunción entre individuos de 15 a 29 años a nivel mundial. En comparación con países de diferentes regiones del mundo de 1980 a 1999 en México el suicidio aumentó el 90.3% en hombres y de 25.0% en las mujeres; incluso del período comprendido entre 1990 a 2000 el incremento fue de 150% en la población joven¹, según estadísticas recientes hasta el 47% de la población, entre 14 y 19 años tiene ideas suicidas, situándose el acto suicida como la segunda causa de muerte en población joven en México².

La OMS define al suicidio como un acto deliberadamente iniciado y realizado por una persona en pleno conocimiento o expectativa de su desenlace fatal³. La literatura médica internacional señala de forma variable que 56 a 90% de los casos de intento suicida, se asocian a un diagnóstico psiquiátrico, principalmente depresión mayor, trastorno por abuso de sustancias y esquizofrenia; la depresión representa un factor de riesgo de conducta suicida veinte veces más alto respecto a otros trastornos psiquiátricos, y se estima que el riesgo de mortalidad a lo largo de la vida por suicidio en pacientes con depresión mayor varía entre 2 a 7%⁴⁻⁶. En base a publicaciones de investigaciones realizadas en población mexicana el trastorno depresivo mayor es uno de los principales predictores de suicidio, principalmente cuando se identifica planeación suicida^{6,7}; otros diagnósticos psiquiátricos asociados con la conducta suicida son el trastorno en el control de impulsos asociado a abuso de sustancias, este trastorno por si solo incrementa el riesgo suicida^{8,9}, en forma similar a la presencia de un Trastorno de Personalidad clúster B (OR 346.9, $p < 0.001$)^{6,10}. Borges et al (2010) en una muestra aleatoria identifica que 48% cursaba con un trastorno psiquiátrico y de ellos, 65% presentaban ideación suicida, en esta muestra los trastornos de conducta y el uso/abuso de alcohol fueron los principales factores asociados⁹. Las conductas impulsivas se han relacionado con una gran variedad de problemas psiquiátricos, sin embargo, pacientes con diversos trastornos psiquiátricos con intento suicida presentan puntajes más elevados en nivel de agresividad e impulsividad, que los que no presentan conductas suicidas^{11,12}. Estudios recientes han establecido que la reducida actividad del sistema serotoninérgico está asociada con la conducta impulsiva y agresiva, lo cual incrementa la susceptibilidad al suicidio^{6,12,13}. Individuos con intentos suicidas de alta letalidad; presentan puntajes de agresividad más elevados y marcada hipofunción en corteza prefrontal en comparación con los sujetos con intentos

suicidas de baja letalidad, esto sugiere que la conducta suicida está más relacionada con el endofenotipo impulsividad que con el diagnóstico psiquiátrico de base¹⁴.

Aspectos genéticos y suicidio

Diversos estudios se han realizado en torno a este tópico, Althoff et al. (2013) concluye que la ideación suicida, las autolesiones e intento suicida se encuentran influenciadas por aspectos genéticos tanto en el hombre como en la mujer, aunque en mayor grado en esta última, con una heredabilidad en mujeres 0.74 (IC95% 0.65-0.81) y en hombres 0.45 (CI95% 0.28-0.61)¹⁵. La contribución aditiva para riesgo suicida del factor genético se estima en 30 a 50%, independiente del trastorno psiquiátrico comórbido, estudios de ligamiento genético han identificado algunos genes candidatos en los cromosomas 2p11, 2p12, 2p y 5q, 6q, 8p, 11q y Xq principalmente¹⁶. Numerosos estudios que ponen de manifiesto una asociación entre determinadas variantes polimórficas de los genes de la enzima triptófano hidroxilasa limitante de la síntesis de serotonina (*TPH*), del transportador de serotonina (*5-HTT*, *SERT* o *SLC6A4*) y del receptor de serotonina 2A (*5-HT2A*) relacionados con los comportamientos suicidas y la impulsividad^{12,17-19}. Otra postura es la expuesta por Zalsman et al. (2010) y Tsai Shih Jen et al. (2011) señalando que la conducta suicida resulta de la interacción entre un alelo específico y la exposición a factores ambientales adversos durante un momento crítico en el desarrollo del cerebro^{20,21} y las posibles interacciones gen-gen, Fernández et al (2012) en mujeres con intento suicida encontró una fuerte asociación entre la interacción de genes que codifican las monoaminas y el sistema GABA [OR 7.74 (IC 95% 4.60–13.37)]^{22,23}. Múltiples estudios a nivel mundial, brindan evidencia de la relación entre la conducta suicida y los factores genéticos, pero esta evidencia es inconsistente²⁴.

***TPH1* Gen de enzima triptófano hidroxilasa**

El paso limitante en la biosíntesis de la serotonina es llevado por la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) al convertir el aminoácido triptófano en 5-hidroxitriptófano que posteriormente es descarboxilado a serotonina. Se conocen dos isoformas de TPH: TPH2 se expresa en cerebro, pero no a nivel periférico mientras que TPH1 se expresa principalmente a nivel periférico, aunque también a nivel central. El gen *TPH1* se localiza en el cromosoma 11p15.3p14, pesa 29Kb y tiene 11 exones²⁴.

***TPH1* y variantes polimórficas**

Cuenta con las siguientes variantes polimórficas principales: las localizadas en el intron que son A218C (rs1800532), A779C (rs1799913), rs211102 que constituye un cambio de base A>G y el rs1607395 con variación C >T; y las localizados en la región promotora: T7180G, C7065T, A6526G y G5806T²⁴⁻²⁶.

Existen diversos estudios que analizan variantes polimórficas entre el gen *TPH1*, en conjunto aportan evidencia de asociación con la conducta suicida²⁷⁻³¹. Uno de los más estudiados es el polimorfismo rs1800532 (A218C) del gen *TPH1*, un polimorfismo funcional, el cual se ha asociado con múltiples enfermedades psiquiátricas como depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia y alcoholismo. Se ha establecido asociación entre el alelo A218 en pacientes deprimidos con intento suicida, el genotipo CC se ha asociado en pacientes japoneses con esquizofrenia y conducta suicida, así como en Chinos con depresión, sin embargo no se ha establecido asociación con trastorno bipolar y suicidio^{25,26}. Hay series de casos y controles en los que no se encuentra asociación entre la variante A218C y la conducta suicida^{23,27}. Otro polimorfismo ampliamente estudiado es el (rs1799913) A779C del gen *TPH 1*, inicialmente el polimorfismo A779C fue clasificado como U (A779) y L(779C) (upper /Lower band), se asoció el genotipo UU con altas concentraciones de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo de un grupo de pacientes alcohólicos con conducta agresiva, mientras que el genotipo LL se asoció con bajos niveles de 5-HIAA. Este alelo se ha relacionado con el suicidio, cuando este es altamente impulsivo, se ha asociado con depresión también; al momento en los reportes en población japonesa y población Judía Askenazi, no se ha establecido asociación^{26,30}.

En población mexicana adulta se realizó un estudio de casos y controles en el año 2014, en el cual se encontró asociación entre polimorfismos del gen *TPH1* (A779C, A218C) en pacientes con conducta suicida¹⁷. Y por el contrario, en el año 2015 en un estudio en población mexicana adulta no se establece asociación entre variantes alélicas del gen *TPH1* (rs 211102 y rs1607395) y conducta suicida²⁷. No hay reportes de investigaciones en población adolescente, solo se ha establecido asociación entre el alelo S del polimorfismo 5HTTLPR del gen *SCL4A6* y el intento suicida³². Se han realizado numerosos estudios que analizan la asociación entre las variantes polimórficas de *TPH1* y la conducta suicida, al momento los resultados son contradictorios.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La literatura médica internacional nos permite observar que en la conducta suicida existe un componente genético, los genes involucrados en el sistema serotoninérgico pueden estar participando en el desarrollo de la conducta suicida, la mayoría de los estudios realizados con del tipo de casos y controles y en población adulta, la evidencia es inconsistente y resulta necesario identificar los endofenotipos como la impulsividad y genotipos asociados a la conducta suicida. Por lo tanto, ¿Existe asociación entre las variantes polimórficas rs1607395 y rs211102 del gen *TPH1* y la impulsividad en adolescentes con intento suicida?

JUSTIFICACIÓN

El suicidio se considera un problema de salud pública, es un fenómeno multifactorial, al momento los reportes de los estudios genéticos continúan siendo controversiales, la mayoría se han realizado en población adulta y caucásica y en menor medida en adolescentes, la finalidad de este estudio es incrementar la información disponible en relación al suicidio y realizar un estudio enfocado en población mexicana adolescente, dado que la información disponible en este grupo etario es escasa, dilucidar aspectos genéticos relacionados será de utilidad para realizar intervención tempranas y son la base de los estudios farmacogenéticos.

HIPÓTESIS

Si las variables polimórficas rs1607395 y rs211102 del gen *TPH1* han sido propuestas en otras poblaciones y grupos etarios como genes candidatos y marcadores moleculares de riesgo en la conducta suicida e impulsividad, entonces nosotros esperamos se reproduzca este fenómeno en la población adolescente con intento suicida en estudio.

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

Objetivo general:

Analizar si existe correlación entre variantes polimórficas del gen *TPH1* y grado de impulsividad en pacientes adolescentes con conducta suicida, en comparación con controles sanos.

Objetivos específicos:

1. Obtener la frecuencia de los alelos de riesgo del gen *TPH1* rs1607395 y rs211102 en adolescentes con conducta suicida.
2. Analizar la asociación de los alelos de riesgo del gen *TPH1* rs1607395 y rs211102 con la conducta suicida en adolescentes comparado con controles sanos.
3. Analizar la asociación de los alelos de riesgo del gen *TPH1* rs1607395 y rs211102 con la impulsividad en adolescentes con conducta suicida comparado con controles sanos
4. Determinar el nivel de impulsividad del paciente con antecedente de conducta suicida
5. Analizar la comorbilidad psiquiátrica que existe entre los adolescentes con antecedente conducta en la población estudiada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño: Estudio de investigación en genética clínica comparativo, descriptivo, transversal y prospectivo.

Muestra: Se incluyeron 44 pacientes de los que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" de la Ciudad de México, se incluyeron a los pacientes en forma prospectiva durante un año; de entre 12 a 17 años de edad que habían presentado un intento suicida, una vez identificados se les explico al paciente y sus padres los objetivos del estudio. El grupo control fue obtenido del banco de ADN del Departamentoo de genómica de las Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del INMEGEN

Criterios de inclusión.

1. Pacientes que presenten intento suicida, valorados por médicos paidopsiquiatras
2. Adolescentes (13 a 17 años de edad)

3. Sexo indistinto

4. Los participantes deberán tener bisabuelos o al menos dos de los abuelos con ascendencia mexicana.

5.- Los pacientes deben aceptar voluntariamente su participación (deberán firmar asentimiento y los padres el consentimiento informado)

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con menos de 13 o mayores a 17 años
2. Quienes voluntariamente decidan retirar su consentimiento informado.
3. Quienes rechacen la toma de muestra de material biológico.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que en cualquier momento del estudio se rehúsen a continuar
2. Aquellos de los cuales no se completen escalas o no se cuente con material genético íntegro para el análisis de polimorfismos.

Muestras de control. Muestras de sujetos sanos adultos proporcionadas por el Departamento de genómica de las Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del INMEGEN

Variabes:

Variable independiente:

- Pacientes adolescente con antecedente de intento suicida.

Variabes dependientes:

- Puntaje de la Escala de Impulsividad de Plutchik.
- Puntaje de la Escala de Intencionalidad Suicida de Beck.
- Puntaje de Escala de Birleson (DSRS, Depression Self Rating Scale)
- Presencia o ausencia de variantes alélicas de riesgo del gen *TPH1*.
- Comorbilidad psiquiátrica (MINI Kid versión electrónica)

Variable control: 138 adultos sanos.

Tabla 1. Descripción de las variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en mujeres y hombres	Femenino / masculino	Cualitativa, categórica, nominal Dicotómica	Femenino/ Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Número de años que tiene el individuo al momento de valoración	Cuantitativa Numérica, continua	13-17 Años
Intento suicida	es un continuo que va desde la ideación en sus diferentes expresiones, pasando por las amenazas, los gestos e intentos, hasta el suicidio propiamente dicho	Presencia de Intento suicida/ Ausencia de Intento Suicida	Categórica Cualitativa	Presente / ausente Escala de intencionalidad suicida de Beck
Depresión	Tristeza persistente, pérdida del interés por actividades ordinarias, disminución de la energía, fatiga, alteraciones en el sueño, alteraciones en el apetito, irritabilidad	Criterios DSMV	cuantitativa	Puntaje de Escala de Birlson Punto de corte: 15 o más (Depresión)
Polimorfismos del gen TPH1	variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN	Polimorfismo de nucleótido único	Categórica nominal	Presencia de un polimorfismo determinado.

Procedimiento:

El presente estudio forma parte del macroproyecto denominado “Estudio de los genes (SLC6A4, 5HTR2A, 5HTR1B, 5HTR1A, TPH) de la vía serotoninérgica en pacientes con intento de suicidio” el cual fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” y que tiene número de registro 113/02/0315 con número de oficio: 018 (Anexo 1), siendo la Dra. Alma Delia Genis Mendoza la investigadora principal. El presente estudio constituye una tesis derivada, titulada “Estudio de asociación entre variantes polimórficas del gen TPH1 e impulsividad en adolescentes con conducta suicida que reciben atención en un hospital psiquiátrico infantil de la Ciudad de México”, con número de registro ante la División de Investigación 113/02/0315/Td, oficio DI/CI/976/1216 (Anexo 2).

Para realizar el actual estudio se realizaron los puntos siguientes:

1. En forma consecutiva se reclutaron a los participantes que cumplían con los criterios de selección y acudieron al servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” de la Cd. de México.
2. A los pacientes candidatos y a su tutor se les explicó el estudio, enfatizando su participación voluntaria para lo cual otorgaron consentimiento y asentimiento informado (Anexo 3)
3. Se completó un Formato de Datos Clínicos Demográficos (Anexo 4), el MINI Kid en versión electrónica (Anexo 5) y las escalas clínicas: Escala de Impulsividad de Plutchik (Anexo 6), Escala de Birleson (DSRS, Depression Self Rating Scale) (Anexo 7) e Intencionalidad suicida de Beck (Anexo 8)
4. Al finalizar la evaluación clínica se practicó por persona entrenada una venopunción de sangre periférica (8 ml) en tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante.
5. A partir de leucocitos de sangre periférica se realizó la extracción de ADN, para posteriormente realizar la genotipificación de los polimorfismos del gen *TPH1*.
- 6.- Se realizó la genotipificación de dos variables alélicas del gen *TPH1* *rs1607395* y *rs211102*; mediante PCR en tiempo real mediante técnicas estandarizadas en el laboratorio de genómica de las Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del INMEGEN.
7. Finalmente se realizó el análisis estadístico de los datos y el reporte de resultados del estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo del procedimiento

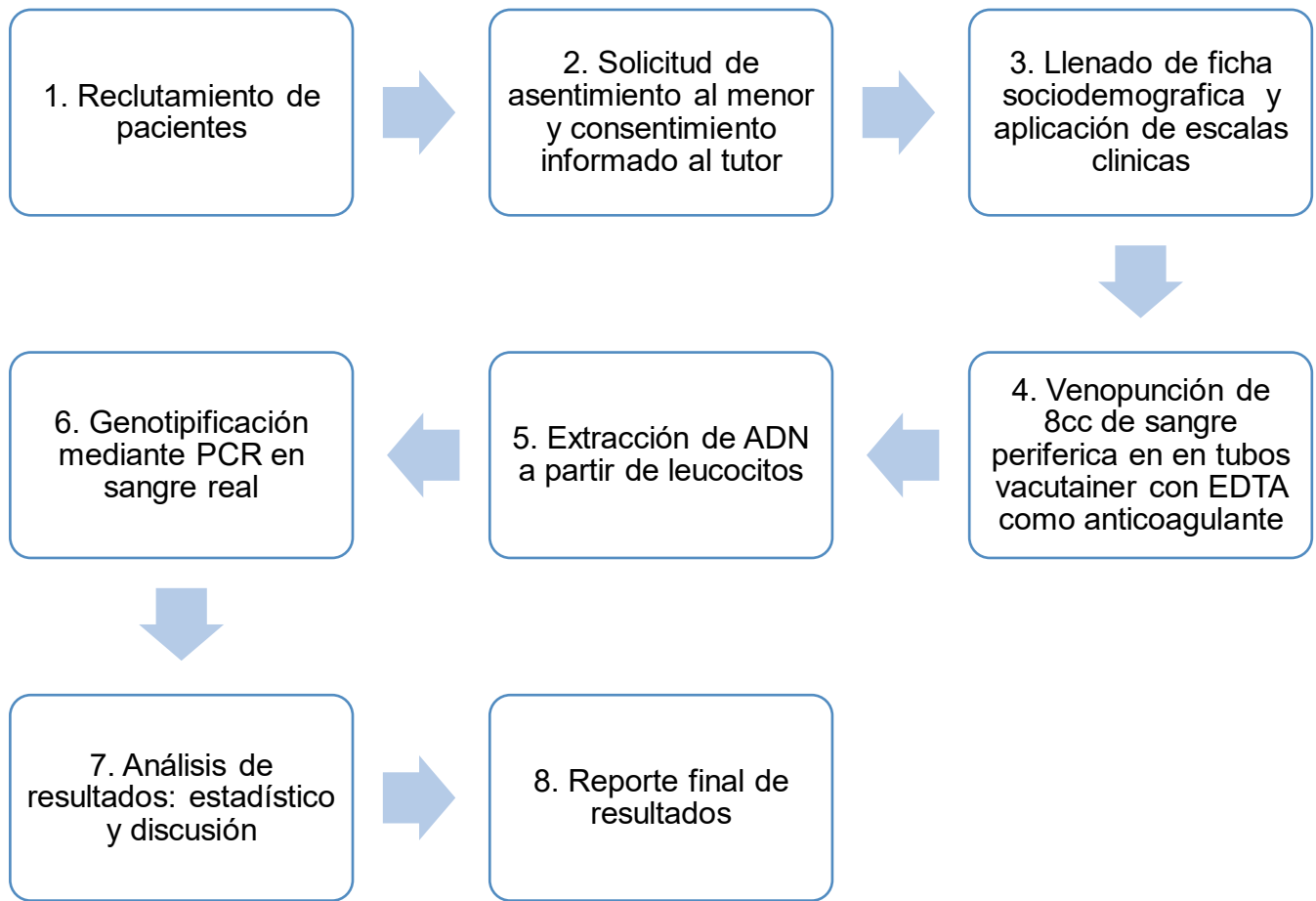


Figura 2. Cronograma de actividades



Instrumentos de medición:

Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI KID)

El M.I.N.I KID es una entrevista estructurada de diagnóstico clínico diseñado para evaluar la presencia en base a DSM-IV y CIE-10 de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes de 6 a 17 años 11 meses, que puede ser administrada fácil y rápidamente (aproximadamente 25 minutos). Se realiza al niño/adolescente junto con el padre(s), sin embargo, puede administrarse a adolescentes sin el padre presente. Sigue la misma estructura y formato que el M.I.N.I. para adultos, basándose en secciones diagnósticas o módulos. Utiliza preguntas clave que se ramifican y determinan la presencia o no de cada diagnóstico, con lo cual se busca reducir el número de preguntas realizadas. El MINI KID abarca 24 trastornos psiquiátricos, divididos en forma de módulos y añade el riesgo de suicidio como uno de éstos. Se realiza en menos de 30 minutos. Las respuestas de cada uno de los módulos se responden con “sí o no” y a partir de una pregunta clave se decide completar o no el módulo^{33,34}.

En la Reunión 19 de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil de Octubre del 2004 se presentó el estudio de validez y confiabilidad de la versión en español de la entrevista en México. La confiabilidad interevaluador y la temporal fueron de 0.9 a 1 y de 0.60 a 0.75 respectivamente y la validez concurrente con entrevista clínica fue de 0.35 a 0.50 de acuerdo a lo reportado en un estudio del Instituto Nacional de Psiquiatría realizado en el 2004³⁵.

Escala de Birlson (DSRS, Depresion Self Rating Scale):

Esta escala se diseñó con la finalidad de cuantificar la severidad de la sintomatología depresiva en niños y adolescentes, puede emplearse para supervisar la respuesta a tratamiento. El instrumento es una escala autoaplicable tipo Likert que consta de 18 reactivos (de 0 a 2), siendo la máxima calificación 36. Diez de los 18 reactivos se califican de 0 a 2 (1, 2, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13 y 16) y ocho de los reactivos se califica de forma inversa, de 2 a 0 (3,5,6,10,14,15,18 y 18). El tiempo de respuesta del instrumento es de aproximadamente 5 a 10 minutos. La escala de Birlson es conocida por sus siglas en inglés como DSRS (Depresion Self Rating Scale); fue realizada sobre el patrón de la escala de depresión de Zung, mide síntomas afectivos, cognitivos y somáticos de la depresión en la última semana, sus mayores ventajas son accesibilidad, lenguaje fácil y brevedad, además de uso y calificación sencilla. Esta es la primera escala validada en México con población adolescente por el Dr. Francisco de la Peña

y cols. incluyendo 349 adolescentes de entre 13 a 19 años de edad, quienes respondieron la escala previamente traducida mediante el sistema de doble traductor y adaptada, la población clínica fue entrevistada mediante una entrevista semiestructurada diseñada para la investigación en base a criterios DSM IV, que funciona como estándar de oro. Se realizó el análisis de discriminación de reactivos utilizando el método de grupos extremos de Jonson, la utilización de DSRS como prueba diagnóstica presentó una sensibilidad de 87% y una especificidad de 74% cuando el punto de corte fue de 14. El valor alfa de Cronbach fue de 0.85. El análisis factorial explicó el 28.8% de la varianza. Esta escala puede ser utilizada de manera amplia en investigaciones clínicas y epidemiológicas para la evaluación de la depresión en niños y adolescentes^{36,37}.

Escala de Intencionalidad Suicida de Beck (Suicide Intent Scale, SIS).

La SIS es una escala diseñada para evaluar las características de la tentativa suicida: circunstancias en las que se llevó a cabo (aislamiento, precauciones, etc.), actitud hacia la vida y la muerte, pensamientos y conductas antes, durante y después de la tentativa de suicidio, consumo de alcohol u otras sustancias relacionado con la tentativa. Se trata de una escala semiestructurada que consta de 20 reactivos, que se valoran en una escala de 3 puntos (de 0 a 2 puntos). Se recomienda su utilización en personas que han realizado una tentativa de suicidio. Consta de tres partes bien diferenciadas: Parte objetiva: circunstancias objetivas relacionadas con la tentativa de suicidio (reactivos 1 a 8), parte subjetiva: expectativas durante la tentativa de suicidio (reactivos 9 a 15) y otros aspectos (reactivos 16 a 20). Es un instrumento heteroaplicado. Proporciona una valoración de la gravedad de la tentativa. La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones obtenidas en los reactivos 1 al 15 (los 5 últimos reactivos no puntúan). No existen puntos de corte propuestos. A mayor puntuación, mayor gravedad

Escala de Impulsividad de Plutchik (EIP):

La Escala de Impulsividad de Plutchik³⁸ (Plutchik and Van Praag 1989) consta de 15 reactivos que se contestan en una escala de frecuencia de tres puntos, es decir, en una escala ordinal del 0 al 3, en la que cada número corresponde a “nunca”, “algunas veces”, “frecuentemente” y “muy frecuentemente”, a excepción de los reactivos 4, 6, 11 y 15 los cuales se califican de forma inversa. Los reactivos preguntan al paciente sobre su tendencia a involucrarse en conductas impulsivas las cuales reflejan posibles pérdidas de control. Los reactivos se refieren

a la planeación, a los gastos impulsivos, a la sobrealimentación, al control emocional y al control de conductas. La validación de la EIP en nuestro país se realizó con 2 grupos de diferentes universos. El primer grupo estuvo constituido por 121 sujetos del sexo masculino, que se encontraban internados en el servicio médico psiquiátrico del Reclusorio Preventivo Sur. Por otro lado, se incluyeron 27 pacientes psiquiátricos que habían intentado suicidarse y un grupo control de 17 pacientes que nunca habían intentado suicidarse, de los servicios de consulta externa y hospitalización del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, de la Secretaría de Salud en la Ciudad de México. Se midió la consistencia interna del instrumento mediante el α de Cronbach y se obtuvo la estructura factorial del instrumento. El análisis factorial del instrumento agrupó los reactivos en 4 subescalas: a) factor de autocontrol, el cual está compuesto por 6 reactivos que evalúan aspectos relacionados con la capacidad del sujeto para esperar o retrasar sus acciones, b) factor de planeación de las acciones en el futuro, que incluye la posibilidad de percatarse de las consecuencias de sus actos y aun así perseverar en las ideas, c) factor de conductas fisiológicas, en el que se agrupó la impulsividad en las conductas alimentarias y sexuales y, d) factor de actuación espontánea, que hace referencia a la conducta irreflexiva y descontrolada¹¹.

La versión en español de la EIP demostró tener la capacidad para discriminar entre los enfermos mentales recluidos en un centro penitenciario, que habían intentado suicidarse, de aquellos con autoagresiones, encontrándose que estos últimos tenían puntuaciones significativamente más altas y la misma forma, se ha encontrado que los pacientes que habían intentado suicidarse eran más impulsivos que los pacientes que no presentaron dicha conducta¹¹. A partir de estos resultados, la versión en español de la Escala de Impulsividad de Plutchik tiene un adecuado comportamiento psicométrico y puede ser empleado en diferentes ámbitos de la investigación clínica, alta impulsividad se considera a partir de 20 puntos en adaptación española de Rubio (1999)³⁹

Análisis estadístico:

Se utilizó el programa estadístico SPSS v20 para el análisis de las características sociodemográficas y clínicas. Para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos se utilizaron frecuencias absolutas (n) y relativas (porcentajes) para las variables categóricas; y medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar) para las variables continuas.

Análisis genómico:

Se obtuvieron las frecuencias genotípicas y alélicas a las cuales se realizó el análisis poblacional de Hardy-Weinberg, y mediante el programa FINNETI ([genetic-analysis-software/pages/FINETTI.md](#)) se realizó, el análisis de asociación de las frecuencias alélicas y genómicas en la muestra en comparación con grupo control.

Consideraciones éticas:

Este estudio se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008) y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el cual en el Título Segundo (De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPITULO I), Artículo 17, esta investigación se clasifica en riesgo mínimo: con procedimientos comunes en exámenes físicos y psicológicos de diagnóstico⁴⁰.

Fue sometido a evaluación y se obtuvo autorización del Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"; con clave de registro ante comité de investigación 113/02/0315 con número de oficio: 018 (Anexo 1) y tesis derivada con número de registro ante la División de Investigación 113/02/0315/Td, oficio DI/CI/976/1216 (Anexo 2). En respuesta a carta compromiso presentada ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"; para el manejo ético de los datos derivados del proyecto de la presente tesis recibí carta de conformidad del cumplimiento de los lineamientos éticos en el desarrollo de este proyecto de tesis, Oficio No. 25 (Anexo 9).

Así mismo, la autora de la presente tesis, realizó en línea el curso de capacitación del National Institute of Health, de los EUA, denominado "Protección de los participantes humanos de la investigación", finalizado el 06 de febrero de 2016, con número de certificación 365834 (Anexo 10). Dado que la participación es voluntaria de cada uno de los participantes se obtuvo consentimiento informado de los padres y el asentimiento del menor de edad especificándose que los individuos podrán retirarse en el momento que lo deseen sin inconvenientes para su futuro tratamiento (Anexo 3), la aprobación de dichos documentos para su uso fue otorgada por el Comité de Ética en Investigación con documento dirigido a la Investigadora principal, Dra. Alma Delia Genis Mendoza el día 29 de septiembre de 2015 (Anexo 11).

RESULTADOS

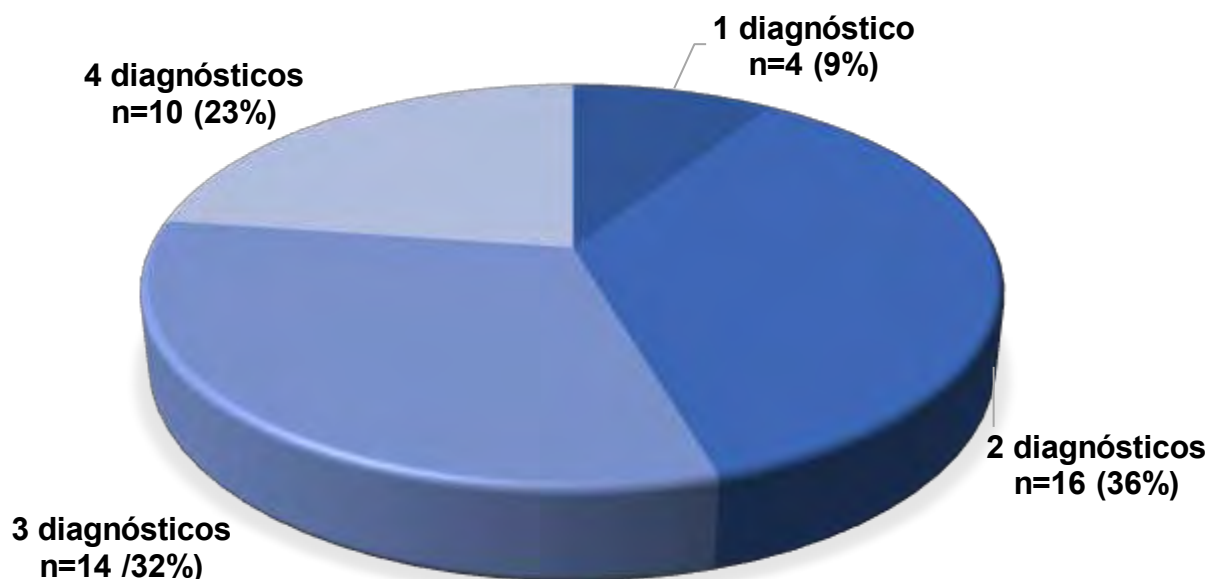
La muestra se conformó por 44 adolescentes con antecedente de intento suicida; siendo 39 mujeres (89%) y 5 hombres (11%), todos ellos solteros, en cuanto a su ocupación todos son estudiantes. La edad promedio de los pacientes es de 14.32 años. En la tabla 2 se describen las características sociodemográficas de la muestra.

Tabla 2. Características sociodemográficas del grupo de adolescentes con intento suicida

Variable	Mujeres (n ±DS / n (%))	Hombres (n ±DS / n (%))
Total	39 (89%)	5 (11%)
Edad (años)	14 ± 3	14 ± 2
Estado civil		
Soltero	39 (100%)	5 (100%)
Escolaridad		
Primaria	1 (2 %)	0 (0 %)
Secundaria	25 (57 %)	3 (6 %)
Preuniversitario	13 (30 %)	2 (5 %)
Religión		
Católica	26 (59 %)	2 (5 %)
Otras cristianas	7 (16 %)	2 (5 %)
Otra religión	1 (2 %)	0 (0%)
Ninguna	5 (11 %)	1 (2%)
Situación laboral		
Estudiante	39 (89 %)	5 (11 %)

En la Gráfica 1, se ilustran los resultados obtenidos del MINI-KID en la muestra evaluada; el 9% obtuvo un único diagnóstico psiquiátrico, el 36% tenían dos diagnósticos y el 55% de la muestra tenían 3 o más diagnósticos psiquiátricos.

Gráfica 1. Comorbilidad psiquiátrica según MINI KID en adolescentes con intento suicida



En la Tabla 3 se describen los diagnósticos que más frecuentemente se encontraron en la muestra evaluada, con mayor frecuencia los Trastornos Afectivos (Episodio depresivo mayor 52% y Trastorno Distímico 59%), seguidos de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en 45% de la muestra, Trastornos por Consumo de Sustancias en 34% de los pacientes, Trastornos de la Conducta en 29% de los pacientes y Trastorno de Ansiedad Generalizada en 16% de la muestra; encontrándose en menor grado Trastornos de la Alimentación y Psicóticos.

En la tabla 4 se describe el promedio del puntaje obtenido en la Escala de Intencionalidad Suicida de Beck en los adolescentes con intento suicida evaluados, obtuvieron un promedio de 13.34 de puntuación total, aquellos con alto grado de impulsividad obtuvieron un puntaje de 11.75 y con baja impulsividad 13.91, los que tuvieron diagnóstico de episodio depresivo según DSRS obtuvieron un puntaje promedio de 13.38 y los que no tuvieron depresión de 11.39.

Tabla 3. Diagnósticos psiquiátricos en adolescentes con intento suicida en MINI-KID

Módulo	n	Porcentaje
Episodio depresivo mayor	23	52
Trastorno distímico	26	59
Estado por estrés postraumático	2	5
Abuso y dependencia de alcohol	9	20
Abuso y dependencia de drogas (no alcohol)	6	14
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	20	45
Trastorno de la conducta	5	11
Trastorno negativista desafiante	8	18
Trastornos psicóticos	1	2
Bulimia nerviosa	1	2
Trastorno de ansiedad Generalizada	7	16
Trastornos adaptativos	2	5

Tabla 4. Puntuación en Escala de Intencionalidad suicida en adolescentes con IS, depresión y alta impulsividad

Instrumento de medición	Total de la muestra (n=44)	Trastorno depresivo mayor (DSRS)		Impulsividad (Escala de impulsividad de Plutchik)	
		Ausente (n=23)	Presente (n=21)	Bajo grado de impulsividad (n=12)	Alta Impulsividad (n=32)
Escala de Impulsividad de Plutchik	24.7	27.34	21.76	16.83	27.62
DSRS	15.38	11.91	19.19	18.33	14.28
Escala de Intencionalidad Suicida de Beck					
Parte objetiva (reactivos 1 a 8),	6.34	5.82	6.9	6.75	6.18
Parte subjetiva (reactivos 9 al 15)	6	5.56	6.47	7.16	5.56
Otros aspectos (reactivos 16 a 20)	2.75	3.13	2.33	2.33	2.9
Puntuación total (reactivos 1 a 15)	13.34	11.39	13.38	13.91	11.75

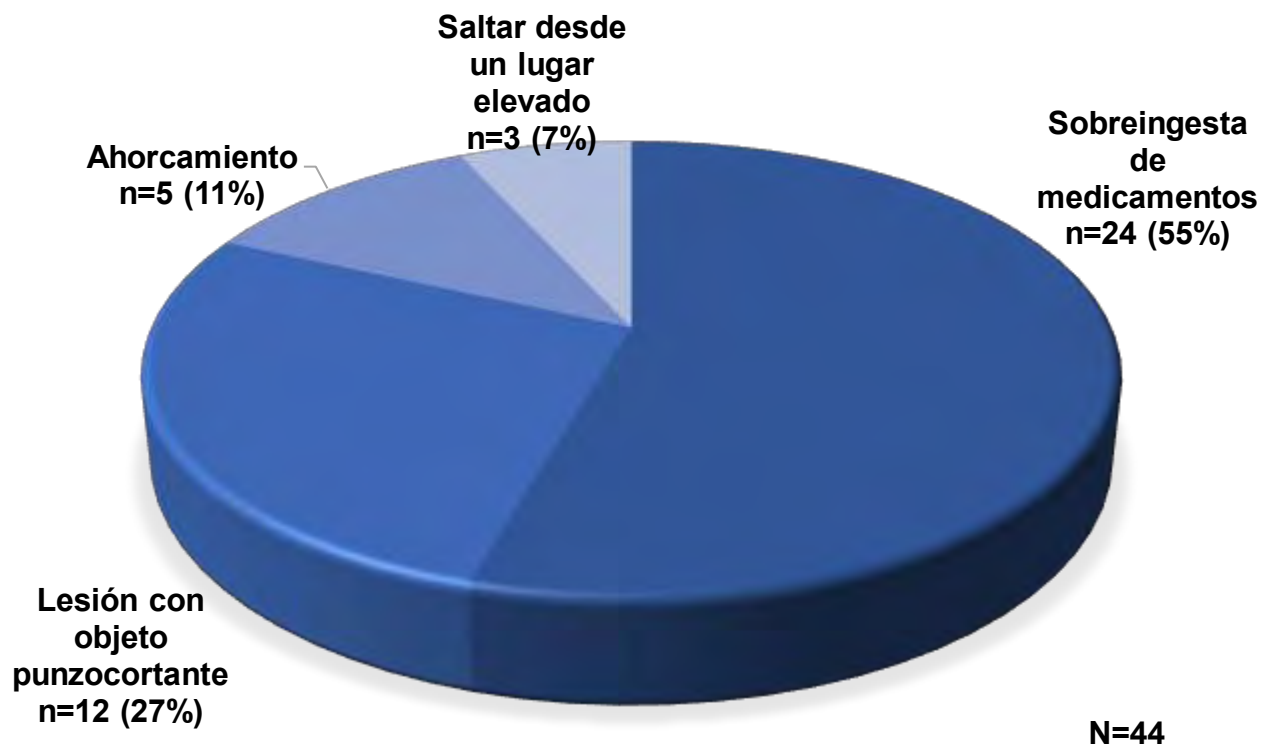
Del total de los sujetos en estudio, el 48% presentaron al menos un intento suicida, 27% presentaron dos intentos de suicidio, 18% presentaron tres intentos suicidas y el 7% habían presentado cuatro o más como se ilustra en la Tabla 5.

Tabla 5. Número de intentos de suicidio en los adolescentes evaluados

Número de intentos suicidas	n=44	Porcentaje
Uno	21	48
Dos	12	27
Tres	8	18
Cuatro o mas	3	7

El método utilizado para realizar el intento suicida se ilustra en la gráfica 2, el principal método empleado fue la ingesta de medicamentos en 24 de los adolescentes de la muestra (55%), seguido de lesiones autoinfligidas con objeto punzocortante en 12 adolescentes (27%), ahorcamiento en 5 pacientes (11%) y 3 (7%) de ellos saltaron desde un lugar elevado.

Gráfica 2. Método utilizado para el intento suicida



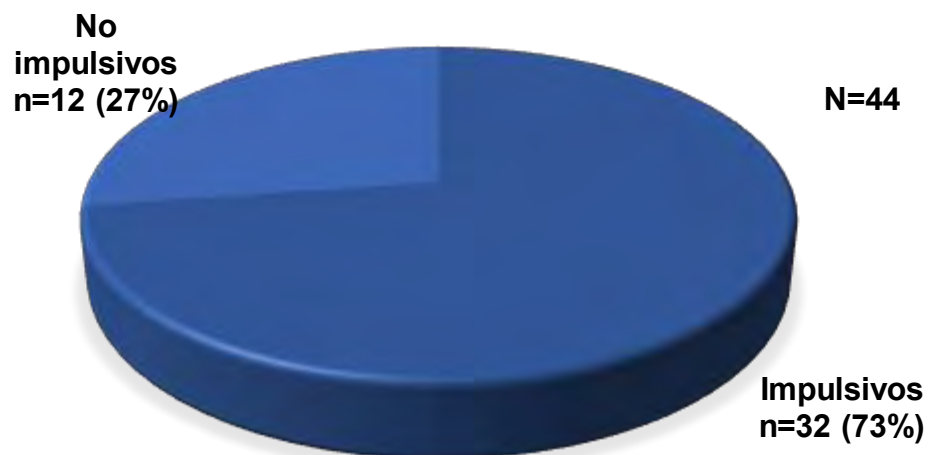
La escala DSRS se aplicó a los 44 adolescentes con intento suicida (100%) incluidos en el estudio, 21 (48%) obtuvieron un puntaje superior a 14 puntos, el cual es el punto de corte para identificar episodios depresivos, 23 de los adolescentes (52%) de la muestra obtuvieron menos de 14 puntos, como se ilustra en la gráfica 3.

Gráfica 3. Frecuencia de trastorno depresivo mayor en el total de la muestra según DSRS



Como se ilustra en el Gráfico 4, la escala de impulsividad de Plutchik se aplicó al total de la muestra, 12 de los adolescentes (27%) obtuvieron un puntaje inferior a 20 que es el punto de corte, con un promedio de 16.83 (rango de valores de 13 a 19); 73 % de la muestra (32 adolescentes) obtuvieron un puntaje superior a 20, con un promedio de 27.625 (puntajes que oscilaban de 20 a 34).

Gráfica 4. Grado de impulsividad según escala de Plutchik



Análisis genómico:

Se obtuvieron las frecuencias genotípicas y alélicas, posteriormente se realizó el análisis poblacional de Hardy-Weinberg a fin de determinar si la población estaba en equilibrio y la selección de los pacientes y controles había sido al azar.

Las frecuencias alélicas del polimorfismo rs211102 se encuentran dentro del equilibrio Hardy-Weinberg y las frecuencias alélicas del polimorfismo rs1607395 no se encuentran dentro del equilibrio.

En la tabla 6 y 7 se describe la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos rs211102 y rs1607395 del gen TPH1 respectivamente, en comparación con los controles, mediante el programa FINNETI (genetic-analysis-software/pages/FINETTI.md) se realizó el análisis de asociación de las frecuencias alélicas y genotípicas para ambos polimorfismos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($X^2= 3.27$, $p= 0.848722$ / $X^2= 0.07$, $p= 0.25$) y ($X^2= 3.20$, $p= 0.07$ / $X^2= 0.12$, $p= 0.72$) respectivamente.

En la tabla 8 se describen las frecuencias alélicas y genotípicas en los adolescentes con alta impulsividad y en los que cursaron con depresión.

Tabla 6. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs211102 del gen TPH1

Grupo	A/A	A/G	G/G	A	G
Casos (n=44)	9 (0.20)	12 (0.27)	23 (0.52)	30 (0.34)	58 (0.66)
Controles (n=138)	19 (0.14)	63 (0.46)	56 (0.40)	101 (0.37)	175 (0.63)

Nota: ($X^2= 3.27$, $p= 0.848722$ / $X^2= 0.07$, $p= 0.25$)

Tabla 7. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs1607395 del gen TPH1

Grupo	C/C	C/T	T/T	C	T
Casos (n=44)	10 (0.23)	14 (0.32)	20 (0.45)	34 (0.39)	54 (0.61)
Controles (n=138)	19 (0.14)	65 (0.47)	54 (0.39)	103 (0.37)	173 (0.63)

Nota: ($X^2= 3.20$, $p= 0.07$ / $X^2= 0.12$, $p= 0.72$)

Tabla 8. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs1607395 y rs211102 del gen TPH1 en relación con impulsividad y sintomatología depresiva (DSRS)

Polimorfismo HTP1		Trastorno depresivo mayor (DSRS)		Impulsividad (Escala de impulsividad de Plutchik)	
		Ausente (n=23)	Presente (n=21)	Bajo grado de impulsividad (n=12)	Impulsividad marcada (n=32)
rs1607395					
Genotipos	C/C	6 (0.26)	4 (0.19)	4 (0.33)	6 (0.19)
	C/T	7 (0.30)	7 (0.33)	2 (0.17)	12 (0.38)
	T/T	10 (0.44)	10 (0.48)	6 (0.50)	14 (0.43)
Alelos	C	19 (0.41)	15 (0.36)	10 (0.42)	24 (0.37)
	T	27 (0.59)	27 (0.64)	14 (0.58)	40 (0.63)
rs211102					
Genotipos	A/A	6 (0.26)	3 (0.14)	2 (0.17)	7 (0.22)
	A/G	6 (0.26)	6 (0.29)	2 (0.17)	10 (0.31)
	G/G	11 (0.48)	12 (0.57)	8 (0.66)	15 (0.46)
Alelos	A	18 (0.39)	12 (0.29)	6 (0.25)	24 (0.27)
	G	28 (0.61)	30 (0.71)	18 (0.75)	40 (0.63)

DISCUSIÓN

El suicidio se considera un problema de salud pública y según los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la segunda causa de defunción entre individuos de 15 a 29 años a nivel mundial, desde el año 2012 se señaló como grupos de alto riesgo de suicidio a jóvenes adultos (15 a 44 años) y adolescentes (15 a 19 años)⁴¹. En México, el suicidio también es la segunda causa de muerte en individuos de 15 a 19 años, esta cifra se ha ido incrementando gradualmente y en el periodo comprendido entre 1990 a 2000 el incremento fue de 150% en la población joven¹, de los estudios realizados en población de 14 a 19 años reportan que hasta el 47% cursan con ideas suicidas². En promedio, la prevalencia de intento de suicidio en adolescentes mexicanos entre los 12 y 17 años es de 4.26%, 2.14% en hombres y 6.37% en mujeres^{9,42}.

De los pacientes incluidos en la muestra 89% fueron mujeres y 11% hombres, similar a lo que se describe en la literatura en donde se registra que el suicidio es más frecuente en hombres, en cambio el intento de suicidio es más frecuente en mujeres^{43,44}

El total de la muestra en estudio presentó al menos un diagnóstico psiquiátrico, sin embargo 55% de la muestra tenía más de 3 comorbilidades y los diagnósticos que más frecuentemente se encontraron fueron trastornos depresivos, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, trastornos por Consumo de Sustancias, Trastornos de la Conducta y Trastorno de Ansiedad Generalizada. Esto es consistente con la literatura médica internacional que ha reportado que del 56 a 90% de los casos de intento suicida se asocian a un diagnóstico psiquiátrico, principalmente depresión mayor, trastorno por abuso de sustancias y esquizofrenia⁴⁻⁶; del 40 al 70% de los adolescentes que sufren depresión presentan dos o más diagnósticos comórbidos⁴⁴ y en un estudio realizado en 2014 en población adolescente mexicana se describió que 77.4% de la muestra tenía al menos dos diagnósticos comórbidos^{32,45}.

El 48% de los adolescentes con intento suicida incluidos en el estudio cursan con patología afectiva de índole depresivo, factor de suma importancia si consideramos que de investigaciones realizadas en población mexicana se reporta el trastorno depresivo mayor como uno de los principales predictores de suicidio^{6,7}, en la escala de intencionalidad suicida de Beck los adolescentes que cursaban con Trastorno depresivo mayor puntuaron más alto (13.38) igual que aquellos con niveles bajos de impulsividad (13.34).

Del total de los sujetos en estudio el 48% presentaron al menos un intento suicida y actualmente según reportes el intento de suicidio es el factor de riesgo individual más fuertemente asociado al suicidio consumado, en un rango del 30 al 50% de los suicidios consumados existieron antecedentes de intento de suicidio^{45,46}

Entre los pacientes con intento suicida de nuestra muestra; el 73% de los adolescentes con intento suicida cursa con alto grado de impulsividad, lo cual coincide con los datos existentes, a nivel internacional, se ha estudiado ampliamente la relación existente entre la impulsividad y los trastornos psiquiátricos en general dando énfasis a la impulsividad y agresividad en el contexto del paciente suicida^{11, 12, 18, 19} algunos estudios sugieren que la conducta suicida está más relacionada con el rasgo de impulsividad y agresividad, que con la presencia de un trastorno afectivo¹⁴. Turecki et al (2005) establece relación directa entre el grado de impulsividad y conducta suicida, describiendo, además, que, en caso de suicidios consumados se correlaciona alto nivel de impulsividad, agresividad y hostilidad⁶.

En relación con los métodos suicidas utilizados por los adolescentes evaluados, no hay diferencia con estudios que analizan esta variable, se considera que los métodos violentos son frecuentes en suicidios consumados, mientras que en los intentos de suicidio se asocian a métodos no violentos⁴⁷. En esta muestra; el método mayormente empleado fue la ingesta de medicamentos, en 24 de los adolescentes de la muestra (55%), seguido de lesiones autoinfligidas con objeto punzocortante en 12 adolescentes (27%), ahorcamiento en 5 pacientes (11%) y 3 (7%) de ellos saltaron desde un lugar elevado.

A las frecuencias genotípicas y alélicas se les realizó el análisis poblacional de Hardy-Weinberg, las frecuencias alélicas del polimorfismo rs211102 se encontraron dentro del equilibrio Hardy-Weinberg, no siendo así con las frecuencias alélicas del polimorfismo rs1607395, que no se encontraron dentro del equilibrio, es necesario que una muestra sea lo suficientemente grande como para minimizar las diferencias existentes entre los individuos. Numerosos estudios ponen de manifiesto una asociación entre determinadas variantes polimórficas de genes de la enzima triptófano hidroxilasa, limitante de la síntesis de serotonina (*TPH*); del transportador de serotonina (*5-HTT*, *SERT* o *SLC6A4*) y del receptor de serotonina 2A (*5-HT2A*) relacionados con los comportamientos suicidas y la impulsividad^{12,17-19}. Los polimorfismos del gen *TPH1* han sido ampliamente estudiados en población adulta principalmente, diversos estudios que analizan variantes polimórficas entre el gen *TPH1*, en conjunto aportan evidencia de asociación con la conducta suicida²⁷⁻²⁹, sin embargo; los

resultados son inconsistentes, en población mexicana adulta se realizó el primer estudio de casos y controles en el año 2014, en el cual se encontró asociación entre polimorfismos del gen *TPH1* (A779C, A218C) en pacientes con conducta suicida¹⁷, en el año 2015 se realiza un estudio de asociación en población mexicana adulta en donde no se establece asociación entre variantes alélicas del gen *TPH1* (rs 211102 y rs1607395) y conducta suicida²⁵, en la población en estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variantes polimórficas rs211102 y rs1607395 del gen *TPH1* y la conducta suicida, ($X^2= 3.27, p= 0.848722$ / $X^2= 0.07, p= 0.25$) y ($X^2= 3.20, p= 0.07$ / $X^2= 0.12, p= 0.72$), respectivamente, lo que sugiere que los polimorfismos estudiados no tienen relación con la conducta suicida en la población adolescente en estudio, siendo nuestro resultado consistente con los resultados de estudios realizados en población mexicana adulta citados inicialmente^{17,25}.

La conducta suicida ha sido ampliamente estudiada, es un fenómeno complejo, los hallazgos son inconsistentes, múltiples estudios concluyen que no hay asociación entre la conducta suicida y diversos polimorfismos genéticos, sin embargo, si con algunas características asociadas, esto posiblemente debido a la interacción de múltiples variables, en últimas investigaciones se ha dado mayor relevancia a la epistasis e interacción genético-ambiental²⁰⁻²³, el analizar características asociadas a esta conducta va a permitir conformar un perfil más homogéneo que nos permita encontrar aquellos genes de riesgo para conductas suicidas²⁸.

CONCLUSIONES.

1. Se analizó la asociación entre variantes polimórficas del gen *TPH1*, trastorno depresivo mayor y grado de impulsividad en pacientes adolescentes con conducta suicida que recibieron atención psiquiátrica en tercer nivel; en comparación con controles adultos sanos, no encontramos asociación estadísticamente significativa. Este resultado se considera como preliminar, ya que los estudios genéticos requieren de un gran tamaño muestral, siendo necesario además identificar otros genes candidatos para el estudio de este fenómeno.
2. Obtuvimos las frecuencias genotípicas y alélicas, posteriormente realizamos el análisis poblacional de Hardy-Weinberg a fin de determinar si la población estaba en equilibrio y la selección de los pacientes y controles había sido al azar. Las frecuencias alélicas

del polimorfismo rs211102 se encontraron dentro del equilibrio Hardy-Weinberg, sin embargo, las frecuencias alélicas del polimorfismo rs1607395 no se encuentran dentro del equilibrio, es necesario que una muestra sea lo suficientemente grande como para minimizar las diferencias existentes entre los individuos, en este caso es necesario incrementar el tamaño de la muestra.

3. En nuestro estudio de asociación no encontramos asociación estadísticamente significativa entre las variantes polimórficas rs211102 y rs1607395 del gen *TPH1* y la conducta suicida, ($X^2= 3.27$, $p= 0.848722$ / $X^2= 0.07$, $p= 0.25$) y ($X^2= 3.20$, $p= 0.07$ / $X^2= 0.12$, $p= 0.72$), respectivamente, lo que sugiere que los polimorfismos estudiados no tienen relación con la conducta suicida en la población adolescente en estudio. Es necesario replicar este análisis en un mayor tamaño muestral a fin de determinar si en la población mexicana existe asociación directa, además de seleccionar otros genes para su estudio.
4. Entre los pacientes con intento suicida de nuestra muestra el 73% curso con alto grado de impulsividad, este endofenotipo es un común denominador de varias patologías psiquiátricas, es importante identificar a los individuos que cursen con esta característica para detectar factores de riesgo de intento de suicidio, ideas de muerte o de suicidio y poder realizar intervenciones tempranas encaminadas a evitar la conducta suicida en estos individuos.
5. El total de la muestra presento al menos un diagnóstico psiquiátrico, los más frecuentes fueron trastornos depresivos, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, trastornos por Consumo de Sustancias, Trastornos de la Conducta y Trastorno de Ansiedad Generalizada. El 55% de los adolescentes tenían 3 diagnósticos psiquiátricos al menos. Es importante realizar entrevistas clínicas completas, identificar comorbilidades, tener presente que a mayor comorbilidad el pronóstico es menos favorable, el control de estas también podría impactar a largo plazo en la tasa de suicidios en nuestro país.
6. Múltiples variables se encuentran relacionadas con la conducta suicida, estas variables

aún no están dilucidadas, sin embargo, controlar los factores de riesgo es necesario para incidir en la disminución de los intentos de suicidio en la población que atendemos.

7. El suicidio en adolescentes es un importante problema de salud pública y los estudios genéticos continúan siendo escasos, este estudio incrementa la información sobre la conducta suicida en adolescentes mexicanos.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

1. La principal limitación de este estudio fue el tamaño y la selección de la muestra, los hallazgos reportados deben tomarse como preliminares hasta que sean replicados en una muestra de mayor tamaño.
2. Se sugiere continuar incluyendo adolescentes con conducta suicida para incrementar el tamaño muestral, a fin de tener la posibilidad de analizar esta variable genética u otras.
3. La conducta suicida se considera un fenómeno complejo, por lo que es fundamental evaluar los múltiples aspectos que se asocian a esta conducta.

REFERENCIAS

1. Bridge JA, Goldstein TR, Brent DA. Adolescent suicide and survival behavior. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006; 47 (3-4): 372-394.
2. Borges G, et al. Distribucion y determinantes sociodemograficas de la conducta suicida en México. *Salud Mental*. 2009; (32): 413-425
3. Gutiérrez A, et al, El suicidio, conceptos actuales. *Salud Mental*.2005; (29): 66-74
4. Baca García E, Aroca F,. Factores de riesgo de la conducta suicida asociados a trastornos depresivos y ansiedad. *Salud Mental*. 2014; (37): 373-380
5. Gutiérrez-García A, Contreras C. El suicidio y algunos de sus correlatos neurobiológicos. Primera parte. *Salud Mental*. 2008; 31: 321-330
6. Turecki G, et al. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J Psychiatry Neurosci*. 2005; 30(6): 398-408
7. Borges G, Nock MK, Medina Mora ME, Benjet C, Lara C. Chiu WT, et al. The epidemiology of suicide-related outcomes in Mexico. *Suicide Life Threat. Behav*. 2007, (37): 627-640
8. Nock MK. Borges, G. Bromet EJ., «Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts,» *Br. J. Psychiatry*, nº 192, pp. 98-105, 2008.
9. Borges G, Nock M, Medina Mora ME, Hwang I, Kessler R. Psychiatric disorders, Comorbidity, and Suicidality in Mexico. *J Affect Disord*. 2010; 1-2 (124): 98-107
10. Apter A, Clinical aspects of suicidal behavior relevant to genetics. *European Psychiatry*. 2010; (25): 257-259
11. Páez F, Jiménez Genchi A, López Avila A, et al. Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de Impulsividad de Plutchik. *Salud Mental*. 1996 (Supl 3): 10-12
12. Paredes Begoña, Sáiz P, Garcia-Portilla M. Asociación entre el polimorfismo A-1438G del gen del receptor de serotonina 2A (5-HT2A) e impulsividad del comportamiento suicida. *Emergencias* 2008; (20): 93-100
13. Costanza A, D`Orta I, Perroud N, Burkhardt S, Malafosse A, et al. Neurobiology of suicide: do biomarkers exist?. *Int J Legal Med*. 2014; (128): 73-82
14. Oquendo M, Mann J. Neuroimaging findings in major depression, suicidal behavior and aggression. *Clinical Neuroscience Research*. 2001; 1: 377-380

15. Althoff R, Hudziak J, Willemsen G, Hudziak V, Bartels M, Boomsma DI. Genetic and Environmental Contributions to Self-Reported Thoughts of Self-harm and suicide. *Am J Med Genet Part B*. 2012; 159(B): 120-127
16. Mann J, Arango V, Avenevoli S, Brent D, et al. Candidate endophenotypes for Genetic studies of suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 2009; 65: 556-563
17. Tovilla Zárata C, Gonzalez Castro T, Juárez Rojop I, Pool García S, Velázquez Sánchez MP, et al. Study on genes of the serotonergic system and suicidal behavior: Protocol for a case-control study in Mexican population. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:1-5
18. Courtet P, Gottesman II, Jollant F, Gould TD. The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies?. *Transl Psychiatry*. 2011; 1: 1-7
19. Courtet P, Jollant F, Castelnau D, Buresi C, Malafosse A. Suicidal Behavior: Relationship between phenotype and Serotonergic Genotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 133 (C): 25-33
20. Zalsman G. Timing is critical: Gene, environment and timing interactions in genetics of suicide in children and adolescents. *Eur Psychiatry*. 2010; 25: 284-286
21. Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35: 809-817
22. Fernández P, Vaquero C, Blasco-Fontecilla M, Gratacòs M,. Genetic epistasis in female suicide attempters. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 38: 294-301
23. Judy J, Seifuddin F, Mahon P, Hou Y. Association Study of Serotonin Pathway genes in Attempted Suicide. *Am J Med Genet*, 2012; 159: 112-119
24. Mirkovic B, Laurent C; Podlipski MA, Frebourg T, Cohen D, et al. Review article. Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions. *Front Psychiatry*, 2016; 7:158
25. López Narvárez ML, Tovilla-Zarate CA, Gonzalez Castro TB, Juarez Rojop I, Pool Garcia S, et al. Association analysis of TPH-1 and TPH-2 genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population. *Compr Psychiatry*. 2015; 61 (1): 72-77.
26. Tovilla-Zarate CA, Genis Mendoza AD. Los genes, el sistema serotoninérgico y la conducta suicida. *Int J Psychol Res (Medellin)*. 2012; 5: 52-58

27. González Castro TB, Juárez Rojop I, López Narváez ML, Tovilla-Zarate CA. Association of TPH1 and TPH2 gene polymorphisms with suicidal behavior: a Systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 196-217.
28. Clayden RC, Zaruk A, Meyre D, Thabane L. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2012; 2: 1-8
29. Dell'Osso L, Mandelli L, Carlini M, Bouanani S, Rotondo A, Conversano C, et al. Temperamental and genetics predictors of suicide attempt and self Mutilation. *Neuropsychobiology*. 2013; 68: 250-257
30. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*. 2006; 11: 336-351
31. Butterschon H, Flint T, Foldager L, Qin P, Christoffersen S, Hansen, et al. An association study of suicide and candidate genes in the serotonergic system. *J Affect Disord*. 2013; 148: 291-298
32. Sarmiento E, Ulloa Flores RE, Brenes Prats ME, Camarena Medellin B, Aguilar Garcia A, Hernández Muñoz S. El polimorfismo 5-HTTLPR y el intento suicida en adolescentes deprimidos. *Salud Mental*. 2014; 37: 97-101
33. Sheehan D, Lecrubier Y, Colón-Soto M. MINI KID. Mini International Neuropsychiatric Interview para niños y adolescentes. Versión en español. 2000.
34. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD et al. Reliability and validity of the mini international neuropsychiatric interview for children and adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(3):313–326
35. Palacios L, De la Peña F, Heinze G. Validez y confiabilidad del MINI KID. Presentado en póster en el Congreso de Academia Americana de Psiquiatría Infantil. Washington DC. 2004
36. De la Peña F, Lara M, Cortés J, Nicolini H, Páez F, Almeida L. Traducción al español y validez de la Escala de Birlson (DSRS) para el Trastorno Depresivo Mayor en la Adolescencia. *Salud Mental*, 1996; 19: Suplemento 3, 17-23
37. Birlson P. The validity of depressive disorder in childhood and the development of a self-rating scale: A research report. *J Child Psychol Psychiatry*. 1981; 22: 73-88
38. Plutchik R, Van Praag HM. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1989; 13, 23-24.
39. Rubio G, Montero I, Jáuregui J, Martínez ML, Álvarez S, Marín JJ, et al. Validación de

- la Escala de Impulsividad de Plutchik en población española. Archivos de Neurobiología. 1999; 61: 223-232.
40. Salud.gob.mx, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México, salud.gob.mx. 1984-[acceso el 20 de abril de 2014] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
 41. Organización Mundial de la Salud (OMS), Public Health Action for the Prevention of suicide. Suiza: 2012, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75166/1/9789241503570_eng.pdf.
 42. Miranda I, Cubillas MJ, Román R, Abril E. Ideación suicida en población escolarizada infantil: factores psicológicos asociados. Salud Mental, 2009; 32: 495-502.
 43. Mosquera L. Conducta suicida en la infancia: Una revisión crítica. Revista de Psicología Clínica con Niños y Adolescentes. 2016; 3 (1): 9-18
 44. Rao U, Chen LA. Characteristics, correlates and outcomes of child and adolescent depressive disorders. Dialogues clin neurosc 2009; 11(1):45-62.
 45. Sánchez Loyo LM, Morfin López T, García de Alba E, Quintanilla Montoya R, Hernández Millán R, Contreras Preciado E, et al. Intento de Suicidio en Adolescentes Mexicanos: Perspectiva desde el consenso Cultural. Acta de Investigación Psicológica. 2004; 4 (1): 1446-1458
 46. Suonimen K, Isometsä E, Suokas J, Haukka J, Achte K, Lönnquist J. Completed suicide after a suicide attempt: a 37-year follow up study. Am J Psychiatry. 2004; 161, 562-563.
 47. Tsigotis K, Gruszczynski W, Tsigotis-Woloszczak M. Gender differentiation in methods of suicide attempts. Med Sci Monit. 2011; 17 (8): 65-70.

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprobación del proyecto general, por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”



Comité de Investigación

2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón

México D.F. a 24 de junio 2015
Asunto: Aprobación
Oficio: 018

Dra. Alma Genis Mendoza
Presente:

Por este medio le informamos que en relación a su proyecto de investigación titulado *“Estudio de los genes (SLC6A4, 5HTR2A, 5HTR1B, 5HTR1A, TPH) de la vía serotoninérgica en pacientes con intento de suicidio”* con clave de registro 113/02/0315, se han revisado las modificaciones sugeridas y ha sido dictaminado como aprobado.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores
Presidenta del Comité de Investigación.

c.op. archivo

Anexo 2. Oficio de registro de tesis derivada: DI/CI/976/1216



ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO
GOBIERNO DE PUERTO RICO
SECRETARÍA DE SALUD
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Oficio: DI/CI/976/1216
Asunto: Registro de tesis derivada
México, D.F., a 5 Diciembre de 2016

Dra. Alma Delia Genis Mendoza
Investigador responsable
Presente

Relacionado con el proyecto a su cargo y que se especifica a continuación:

Proyecto: Estudio de los genes de la vía serotoninérgica para el estudio del TDAH en pacientes con intento suicida

No. de registro: **II3020315**

Aprobación CI: 24 junio 2015

Se informa que el proyecto que se especifica se registró en esta división como proyecto de tesis **DERIVADO**

Título: **Estudio de asociación entre variantes polimórficas del gen TPH1 e impulsividad en adolescentes con conducta suicida que reciben atención en un hospital psiquiátrico infantil de la Ciudad de México**

No. Registro: **II3020315/Td**

Tesis de: **Especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente.**


Tesista: **Adriana Cecilia Chávez Granados**

Se notifican las siguientes obligaciones que adquieren el investigador y el tesista:

- Deberá entregar cada 6 meses (mayo y noviembre) a través del tesista asignado, un informe de los avances del proyecto derivado durante la primera semana del mes de Mayo en la página <https://sites.google.com/site/hpicomisioninvestigacion> del año en curso, así como envío de pdf's de los productos generados (presentaciones en congresos, etc.).
- En este informe deberá identificar el número de expediente clínico del paciente (si es nueva recolección por enmienda o por proyecto nuevo) y asegurarse de la existencia en el expediente del HPI de la copia del consentimiento informado y la nota de investigación respectiva.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo,

Atentamente


Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo
Jefa de la División de Investigación

Ccp. Registro de productividad
Archivo

Anexo 3. Carta de consentimiento y carta de asentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL "DR. JUAN N. NAVARRO" (HPIJNN)

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

Nombre del Paciente:

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

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

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

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

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

PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN

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

PASO 1:

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

PASO 2:

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

Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" al terminar la entrevista o en una segunda visita. La muestra será analizada en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y servirá para el análisis genético y estudios futuros, además de que formará parte de un reservorio de ADN.

RIESGOS Y MOLESTIAS

La extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción, es decir, sentirá un pinchazo y es posible que ocasionalmente se produzca un pequeño moretón en su brazo, para reducir esa posibilidad la sangre será extraída por una persona experimentada. Las entrevistas serán realizadas por personas con entrenamiento en salud mental (médicos psiquiatras), los cuales están entrenados para proteger la confidencialidad y prevenir cualquier molestia o desagrado.

BENEFICIOS

La participación de su hijo(a), traerá a la sociedad como beneficio la posibilidad de identificar genes asociados a la depresión, y el intento suicida de los adolescentes. Además de que es posible que este estudio mejore nuestros conocimientos acerca de la genética de esta problemática y en un futuro con este conocimiento intentar aplicar nuevas terapias que nos ayuden a prevenirlas. Los participantes en el estudio no recibirán información concerniente a los resultados de las pruebas genéticas. Sin embargo, si sugieran preguntas al momento de la aplicación de las escalas, se le brindará la información necesaria.

DERECHO A RETIRARTE DEL ESTUDIO

La participación en este estudio es voluntaria. Si decide que su hijo(a) participen en el estudio, estará autorizando el uso y divulgación de la información recolectada de su hijo (a). Deberá informar a la Dra. Alma Delia Genis la cancelación de la autorización. Si cancela su autorización, se dará por terminada su participación en el estudio y el personal del proyecto dejará de recolectar la información médica acerca de su hijo, destruyendo las muestras biológicas y toda la información que se haya recabado hasta ese momento.

CONFIDENCIALIDAD

La identidad de su hijo(a) y cualquier otra información que nosotros obtengamos acerca de ustedes se mantendrán resguardadas de forma confidencial. Esta información no se le dará a nadie más. Su identidad se mantendrá confidencial en las publicaciones o presentaciones de los resultados de este proyecto. La información que los identifica será guardada bajo llave en la oficina del proyecto y solamente la responsable del proyecto y las personas que trabajan con ella tendrán acceso. Esto significa que el nombre de su hijo, dirección, fecha de nacimiento y cualquier otra información que pudiera identificarlo, se transformará en un código con letras y números.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su hijo(a) no tiene obligación de participar en este estudio si no lo desea. En el caso de que no quiera participar en este estudio, no perderá ningún beneficio ni acceso a tratamientos a los cuales pudiera tener derecho.

CONTACTOS

Si tiene alguna pregunta ahora, por favor hágala con confianza. Si tuviera preguntas adicionales después o deseara reportar algún problema médico que pudiera estar relacionado con este estudio, puede dirigirse con el Dr. Emmanuel Sarmiento al tel. 55 73 49 55 ext.120 o con la Dra. Alma Delia Genis al tel. 53 50 19 00 ext.1197 o con el Dr. Humberto Nicolini Sánchez, al teléfono 53 50 19 00 ext.1196 en horario matutino. El Comité de Ética a cargo del Dr. Julio Flores Lázaro, podrá responder en caso necesario dudas acerca de sus derechos como sujeto de investigación.

Carta de Consentimiento

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio, se me han respondido todas mis preguntas en términos que he podido entender. Basado en esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Nombre del **Participante menor de edad (paciente)**: _____

Firma: _____

Nombre del **Representante Legal del menor (padre o tutor)**: _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Nombre del **Representante Legal del menor (madre o tutor)**: _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Testigo 1
NOMBRE Y FIRMA

Testigo 2
NOMBRE Y FIRMA

Nombre del Investigador: _____

Firma: _____

Fecha: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO
VERSIÓN PARA MENORES DE EDAD
(ASENTIMIENTO)
HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL “JUAN N. NAVARRO”

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

PROPÓSITO

Se te ha solicitado participar en un proyecto de investigación para determinar la relación de algunos genes en niños y adolescentes con intento suicida.

Se ha considerado que la conducta suicida tiene varios factores de riesgo, entre los que se destacan los genéticos (son aquellos que se heredan), la ansiedad, depresión, abuso de sustancias (alcoholismo y drogadicción), abuso sexual, abandono, entre otros.

Te pedimos que participes porque tienes características que estamos buscando. Tu participación, de ninguna manera afectará o modificará tu tratamiento médico. Para el estudio, requerimos de tu cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información.

PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN

Si aceptas participar, se te pedirá que completes los siguientes procedimientos de la investigación en dos visitas:

VISITA 1:

Se te hará una entrevista donde contestaras cuestionarios para saber cómo te sientes respecto al intento de suicidio (escala de ideación suicida de Columbia) y sobre la historia de enfermedades médicas y mentales (escala de desesperanza de Beck, y la escala de impulsividad de Plutchik). Así como información de tu edad, años de escolaridad, y vivienda.

VISITA 2:

- a. Además te pediremos que dones una muestra de sangre, que se tomará por medio de una punción en tu brazo, o raspado bucal (interior de la mejilla y encías). El equipo que se utilizará para la toma de muestras vendrá empacado y cerrado.
- b. La muestra de sangre o tejido de tu mejilla será utilizada para extraer el ADN (ácido desoxirribonucleico, el cual contiene tu información hereditaria), para análisis genéticos. Se tomará en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro al terminar la entrevista o en una segunda visita, esta será analizada y formará parte de un reservorio de ADN en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) para futuras investigaciones.

RIESGOS Y MOLESTIAS

La extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción, ocasionalmente se puede producir un pequeño moretón en tu brazo. Deseamos asegurarte que las entrevistas serán realizadas de manera privada y que la información que nos brindes no será compartida con otros miembros de tu familia. Las entrevistas serán realizadas por personas con entrenamiento en salud mental (médicos psiquiatras), los cuales están entrenados para proteger la confidencialidad y prevenir cualquier molestia o desagrado.

POSIBLES BENEFICIOS

Tu participación en este estudio nos ayudará a mejorar nuestro conocimiento acerca de la genética del suicidio, en un futuro con este conocimiento podríamos intentar resolver problemas de diagnóstico o tratamiento.

Los participantes en el estudio no recibirán información concerniente a los resultados de las pruebas genéticas. Sin embargo, si sugieran preguntas al momento de la aplicación de las escalas, se te brindará la información necesaria.

DERECHO A RETIRARTE DEL ESTUDIO

La participación en este estudio es voluntaria. Si cancelas tu autorización, se dará por terminada tu participación en el estudio y el personal del proyecto dejará de recolectar información médica acerca de ti y se destruirán las muestras biológicas y toda la información que se haya recabado hasta ese momento.

CONFIDENCIALIDAD

Tu identidad y cualquier otra información que nosotros obtengamos acerca de ti, se mantendrá resguarda de forma confidencial. Esta información no se le dará a nadie más. La información que te identifica será guardada en la oficina del proyecto bajo llave y solamente la responsable del proyecto y las personas que trabajan con ella en este proyecto tendrán acceso a ellas. Tú nombre, dirección, fecha de nacimiento se convertirían en un código de números y letras, cualquier otra información que pudiera identificar tu nombre no será proporcionado a nadie.

TU PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA

No tienes obligación de participar en este estudio si no lo deseas. En el caso de que no quieras participar en este estudio, no perderás ningún beneficio ni acceso a tratamientos a los cuales pudieras tener derecho.

CONTACTOS. Si tienes alguna pregunta ahora, por favor hazla con confianza. Si tuvieras preguntas adicionales después o desearas reportar algún problema médico que pudiera estar relacionado con este estudio, puede dirigirse con el Dr. Emmanuel Sarmiento al tel. 55 73 49 55 con la Dra. Alma Delia Genis al tel. 53 50 19 00 ext.1197 o con el Dr. Humberto Nicolini Sánchez al teléfono 53 50 19 00 ext. 1196 en horario matutino.

El Comité de Ética que revisa las investigaciones en sujetos humanos podrá responder en caso necesario dudas acerca de sus derechos como sujeto de investigación, a cargo del Dr. Julio Flores Lázaro.

Nombre del participante menor de edad: _____

Firma: _____

Nombre del representante legal del menor (padre, madre o tutor): _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Testigo 1
NOMBRE Y FIRMA

Testigo 2
NOMBRE Y FIRMA

Nombre del Investigador: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Anexo 4. Formato de Datos Clínicos Demográficos

Comisión coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales Federales de
Referencia

HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL "DR. JUAN N. NAVARRO"

SERVICIOS DE ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA

**Asociación de polimorfismos del gen *TPH2* en pacientes con comportamiento
suicida en adolescentes del Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México.**

Servicio de atención
Psiquiatría

DATOS CLÍNICOS

I.FICHA DE IDENTIFICACION.

FECHA: _____

HORA: _____

No. EXP. : _____

NOMBRE: _____

APELLIDO PATERNO

APELLIDO MATERNO

NOMBRE (S)

FECHA DE NACIMIENTO: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

RELIGION: _____

ESCOLARIDAD: _____

OCUPACION: _____

TELEFONO: _____

DIRECCION: _____

NOMBRE DEL RESPONSABLE LEGAL O TUTOR
(PARENTESCO): _____

DIRECCION: _____

DERECHOAHIBIENTE _____

REFERIDO POR: _____

PADECIMIENTO (CRITERIOS DIAGNÓSTICOS)

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS.

DATOS REVLEVANTES A LA HISTORIA DEL DESARROLLO
--

ANTECEDENTES PRE-PERI Y POST-NATALES	
DESARROLLO MOTOR	
DESARROLLO DEL LENGUAJE	
DESARROOLLO SOCIAL, EMOCIONAL Y CRIANZA	
DESARROLLO DE LA ALIMENTACIÓN	
DESARROLLO DEL SUEÑO	
DESARROLLO DE LA SEXUALIDAD	
DESARROLLO ESCOLAR	
EXPLORACIÓN FÍSICA	PESO: TA: TALLA: FC: IMC: FR: TA: T: COMENTARIOS:

Anexo 5. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI KID)

<i>Nombre del paciente:</i>		<i>Número de protocolo:</i>	
<i>Fecha de nacimiento:</i>		<i>Hora en que inició la entrevista:</i>	
<i>Nombre del entrevistador:</i>		<i>Hora en que terminó la entrevista:</i>	
<i>Fecha de la entrevista:</i>		<i>Duración total:</i>	

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CUMPLE LOS CRITERIOS	DSM-IV	ICD-10
A EPISODIO DEPRESIVO MAYOR	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
B RIESGO DE SUICIDIO	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	N/A	N/A
C TRASTORNO DISTÍMICO	Actual (últimos 2 años)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
D EPISODIO (HIPO) MANÍACO	Actual Pasado	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9
E TRASTORNO DE ANGUSTIA	Actual (último mes) De por Vida	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0
F AGORAFOBIA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G TRASTORNO de ANSIEDAD de SEPARACIÓN	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	309.21	F93.0
H FOBIA SOCIAL	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1
I FOBIA ESPECÍFICA	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	300.29	N/A
J TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8
K ESTADO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1
L ABUSO DE ALCOHOL	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	303.9/305.00	F10.2x/F10.
L DEPENDENCIA DE ALCOHOL	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	303.9/305.00	F10.2x/F10.
M ABUSO DE DROGAS (no alcohol)	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.1-F19.1
M DEPENDENCIA DE DROGAS (no alcohol)	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.1-F19.1
N TRASTORNOS DE TIC	Actual Pasado	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	307.20-307.23	F95.x
O TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/ HIPERACTIVIDAD	Últimos 6 meses	<input type="checkbox"/>	314.00-314.01	F90.0/F98.8
P TRASTORNO DE LA CONDUCTA	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	312.8	F91.x
Q TRASTORNO NEGATIVISTA DESAFIANTE	Últimos 6 meses	<input type="checkbox"/>	313.81	F91.3
R TRASTORNOS PSICÓTICOS	De por Vida Actual	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	295.10-295.90/297.1/ 297.3/293.81/293.82/ 293.89/298.8/298.9	F20.xx-F29
S ANOREXIA NERVIOSA	Actual (últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
T BULIMIA NERVIOSA	Actual (últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
U TRASTORNO de ANSIEDAD GENERALIZADA	Actual (últimos 6 meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
V TRASTORNOS ADAPTATIVOS	Actual	<input type="checkbox"/>	309.24/309.28 309.3/309.4	F43.xx

Anexo 6. Escala de Impulsividad de Plutchik (EIP)

9.13. Escala de Impulsividad de Plutchik (EI)

Instrucciones: Por favor, lea cada afirmación cuidadosamente e indique con qué frecuencia le ocurren las siguientes situaciones. Señale en los recuadros de la derecha la respuesta que se ajuste a su caso.

	<i>Nunca</i>	<i>A veces</i>	<i>A menudo</i>	<i>Casi siempre</i>
1. ¿Le resulta difícil esperar en una cola?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Hace cosas impulsivamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Gasta dinero impulsivamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Planea cosas con anticipación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Pierde la paciencia a menudo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Le resulta fácil concentrarse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Le resulta difícil controlar los impulsos sexuales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Dice usted lo primero que le viene a la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Acostumbra a comer aun cuando no tenga hambre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Es usted impulsivo/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ¿Termina las cosas que empieza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. ¿Le resulta difícil controlar las emociones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. ¿Se distrae fácilmente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿Le resulta difícil quedarse quieto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ¿Es usted cuidadoso o cauteloso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 7. Escala de Birleson (DSRS, Depresion Self Rating Scale):

ESCALA DE BIRLESON (DSRS)

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha: _____
Escuela: _____ Grado: _____

Instrucciones: Por favor, responde honestamente cómo te has sentido las últimas dos semanas. No hay respuestas buenas o malas. Gracias.

REACTIVOS	SIEMPRE	A VECES	NUNCA
1. Me interesan las cosas tanto como antes.	0	1	2
2. Duermo muy bien.	0	1	2
3. Me dan ganas de llorar.	2	1	0
4. Me gusta salir con mis amigos	0	1	2
5. Me gustaría escapar, salir corriendo	2	1	0
6. Me duele la panza.	0	1	2
7. Tengo mucha energía.	0	1	2
8. Disfruto la comida.	0	1	2
9. Puedo defenderme por mí mismo.	0	1	2
10. Creo que no vale la pena vivir.	2	1	0
11. Soy bueno para las cosas que hago.	0	1	2
12. Disfruto lo que hago tanto como lo hacía antes.	0	1	2
13. Me gusta hablar con mi familia.	0	1	2
14. Tengo sueños horribles.	2	1	0
15. Me siento muy solo.	2	1	0
16. Me animo fácilmente.	0	1	2
17. Me siento tan triste que me cuesta soportarlo.	2	1	0
18. Me siento muy aburrido	2	1	0

Anexo 8. Escala de Intencionalidad Suicida de Beck (Suicide Intent Scale, SIS)

I. Circunstancias objetivas
1. Aislamiento 0. Alguien presente 1. Alguien próximo o en contacto visual o verbal (p. ej., teléfono) 2. Nadie cerca o en contacto
2. Medición del tiempo 0. La intervención es muy probable 1. La intervención es poco probable 2. La intervención es altamente improbable
3. Precauciones tomadas contra el descubrimiento y/o la intervención de otras personas 0. Ninguna 1. Toma precauciones pasivas (p. ej., evita a los otros pero no hace nada para prevenir su intervención, estar solo/a en la habitación pero con la puerta sin cerrar, etc.) 2. Toma precauciones activas (p. ej., cerrando la puerta, etc.)
4. Actuación para conseguir ayuda durante o después del intento 0. Avisó a alguien que potencialmente podía prestarte ayuda 1. Colaborador potencial contactado pero no específicamente avisado 2. No contacto, ni avisó a nadie
5. Actas finales en anticipación de la muerte (legado, testamento, seguro) 0. Ninguno 1. Preparación parcial, evidencia de alguna preparación o planificación para la tentativa 2. Hizo planes definitivos o terminó los arreglos finales
6. Preparación activa del intento 0. Ninguna 1. Mínima o moderada 2. Importante
7. Nota suicida 0. Ninguna 1. Nota escrita pero rota, no terminada, pensó escribirla 2. Presencia de nota
8. Comunicación verbal (ideas, preocupaciones o planes suicidas) 0. No comunicación verbal 1. Comunicación ambigua (p. ej., «estoy cansado de la vida», «pienso que estás mejor sin mí», «nada tiene sentido») 2. Comunicación no ambigua (p. ej., «quiero morir», «siento como si quisiera matarme», «voy a tomar pastillas»)
II. Autoinforme
9. Propósito supuesto del intento 0. Manipular a los otros, efectuar cambios en el entorno, conseguir atención, venganza 1. Componentes de 0 y 2 2. Escapar de la vida, buscar finalizar de forma absoluta, buscar solución irreversible a los problemas
10. Expectativas sobre la probabilidad de muerte 0. Pensó que era improbable 1. Posible pero no probable 2. Probable o cierta
11. Concepción de la letalidad del método 0. Hizo menos de lo que pensaba que sería letal 1. No estaba seguro de si lo que hacía era letal 2. Igualó o excedió lo que pensaba que sería mortal
12. Seriedad del intento 0. No intentó seriamente poner fin a su vida 1. Inseguro 2. Intentó seriamente poner fin a su vida

13. *Actitud hacia el vivir/morir*

- 0. No quería morir
- 1. Componentes de 0 y 2
- 2. Quería morir

14. *Concepción de la capacidad de salvamento médico*

- 0. Pensó que la muerte sería improbable si recibía atención médica
- 1. No estaba seguro de si la muerte podía ser impedida por la atención médica
- 2. Seguro de morir aunque recibiese atención médica

15. *Grado de premeditación*

- 0. Ninguno; impulsivo
- 1. Suicidio contemplado durante 3 horas antes del intento
- 2. Suicidio contemplado durante más de 3 horas antes del intento

III. Circunstancias subjetivas

16. *Reacción frente al intento*

- 0. Arrepentido/a de haber hecho el intento. Sentimientos de ridículo, vergüenza
- 1. Acepta tanto el intento como su fracaso
- 2. Rechaza el fracaso del intento

17. *Preconcepciones de la muerte*

- 0. Vida después de la muerte, reunión con fallecidos
- 1. Sueño interminable, oscuridad, final de las cosas
- 2. No concepciones o pensamientos sobre la muerte

18. *Número de intentos de suicidio previos*

- 0. Ninguno
- 1. 1 o 2
- 2. 3 o más

19. *Relación entre ingesta de alcohol e intento suicida*

- 0. Alguna ingesta previa pero sin relación con el intento, lo informado era insuficiente para deteriorar la capacidad de juicio, evaluando la realidad
- 1. Ingesta suficiente para deteriorar la capacidad de juicio, evaluando la realidad y disminuyendo la responsabilidad
- 2. Ingesta intencional de alcohol para facilitar llevar a cabo el intento

20. *Relación entre ingesta de drogas e intento (narcóticos, alucinógenos, etc., cuando la droga no es el método utilizado para el intento)*

- 0. Alguna ingesta previa pero sin relación con el intento; lo informado era insuficiente para deteriorar la capacidad de juicio, evaluando la realidad
- 1. Ingesta suficiente para deteriorar la capacidad de juicio, evaluando la realidad y disminuyendo la responsabilidad
- 2. Ingesta intencional de drogas para facilitar llevar a cabo el intento

Anexo 9. Carta de conformidad del cumplimiento de los lineamientos éticos en el desarrollo de este proyecto de tesis, expedida por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" con Oficio No. 25.



Comité de Ética en Investigación

29/05/2017
Oficio no. 25

Dra. Adriana Cecilia Chávez Granados
Tesisista

Por medio de la presente hago constar que he recibido la carta compromiso para el manejo ético de los datos derivados del proyecto de tesis: **"Estudio de asociación entre variantes polimórficas del gen TPH1 e impulsividad en adolescentes con conducta suicida que reciben atención en un hospital psiquiátrico infantil de la ciudad de México"**.

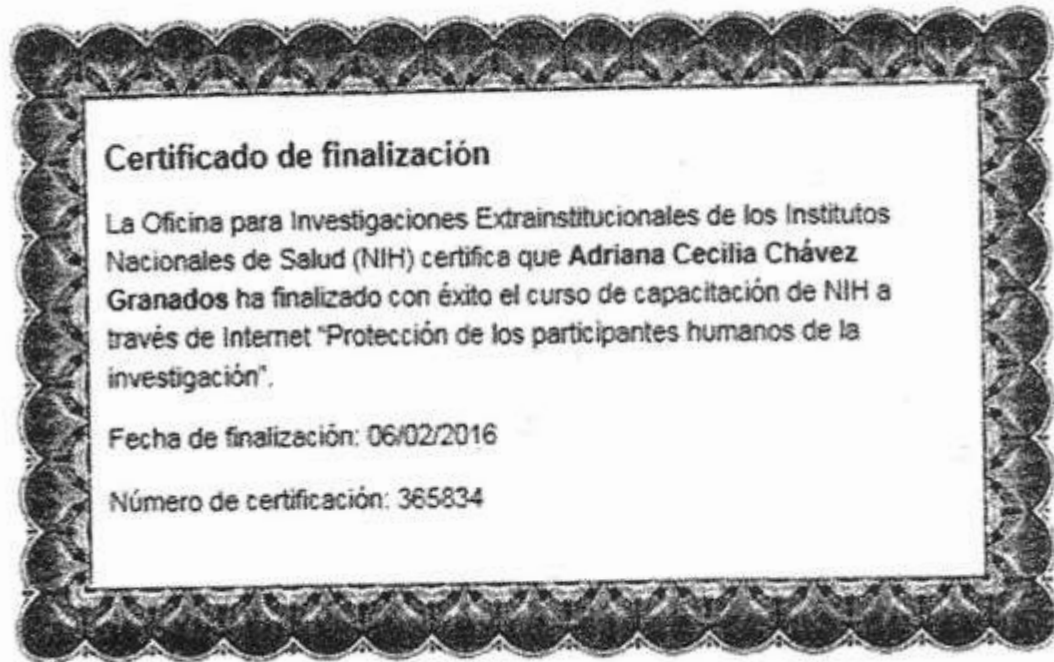
Por lo que se extiende una carta de conformidad del cumplimiento de los lineamientos éticos, en el desarrollo de su proyecto de tesis.



Atte.

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

Anexo 10. Certificado de finalización del curso de capacitación del National Institute of Health, de los EUA, denominado “Protección de los participantes humanos de la investigación”.



Certificado de finalización

La Oficina para Investigaciones Extraintitucionales de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) certifica que **Adriana Cecilia Chávez Granados** ha finalizado con éxito el curso de capacitación de NIH a través de Internet “Protección de los participantes humanos de la investigación”.

Fecha de finalización: 06/02/2016

Número de certificación: 365834

Anexo 11. Carta de aprobación de consentimiento y asentimiento informado para su uso en el proyecto general.



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

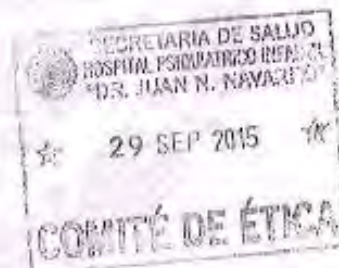
29/Septiembre/2015

Dra. Alma Genis Mendoza
Investigadora principal

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

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

Atentamente



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