



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
“RAMÓN DE LA FUENTE MUÑOZ”

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL
POLIMORFISMO rs1006737 DEL GEN *CACNA1C* Y
LA CONDUCTA SUICIDA: ANÁLISIS DE
FENOTIPOS ALTERNATIVOS.

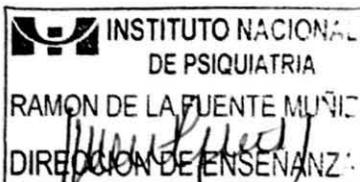
Facultad de Medicina



TESIS DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA

DR. SANTIAGO PIANA DÍAZ



ASESORES

TUTOR TEÓRICO: DRA. GRISELDA IRIS FLORES FLORES
TUTOR METODOLÓGICO: DRA. BEATRIZ CAMARENA
MEDELLÍN



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑOZ

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2017



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis papás, a mi hermana, y a Chatita, por apoyarme a lo largo de todos mis estudios y proyectos, y por impulsarme a llegar a donde estoy ahora.

A la Dra. Griss, por invitarme a este proyecto, apoyarme no solamente en la tesis sino en todo momento en el hospital, por entender mis tiempos de trabajo y por saber cuándo presionar.

A la Dra. Bety, por proponer un gran tema, siempre impulsarme a esforzarme más y a hacer el mejor trabajo posible.

A Sandra, Marco, Alex y Pao, por todo su apoyo en el trabajo del laboratorio.

A Gabriel, por ser un buen compañero de trabajo en esta investigación.

ÍNDICE TEMÁTICO

1. Marco Teórico.....	4
2. Justificación	13
3. Pregunta de investigación.....	14
4. Objetivos	
4.1 Objetivo General.....	14
4.2 Objetivos específicos.....	14
5. Hipótesis.....	15
6. Participantes	
6.1 Población clínica.....	15
6.1.1 Criterios de inclusión.....	15
6.1.2 Criterios de exclusión.....	16
6.1.3 Criterios de eliminación.....	16
6.2 Grupo control	
6.2.1 Criterios de inclusión.....	16
6.2.2 Criterios de exclusión.....	16
6.2.3 Criterios de eliminación.....	17
7. Material y Métodos	
7.1 Diseño del estudio.....	17
7.2 Definición conceptual y operacional de las principales variables.....	17
7.3 Instrumentos de medición.....	18
7.4 Obtención de muestra y procedimientos.....	22
7.5 Flujograma.....	23
7.6 Análisis genético.....	23
7.7 Análisis estadístico.....	24
8. Consideraciones Éticas.....	24
9. Cronograma de Actividades.....	25
10. Resultados.....	26
11. Discusión.....	36
12. Conclusiones.....	39
13. Referencias bibliográficas.....	40
14. Anexos.....	43

MARCO TEÓRICO

Suicidio

El suicidio representa un problema de salud pública importante, atribuyéndose a éste alrededor de un millón de muertes anuales en todo el mundo. Dicha conducta y sus fenotipos asociados tienen repercusiones tanto en la persona que la lleva a cabo como en su entorno, afectando a las personas cercanas a ellas a nivel social, emocional y económico.

Proveniente del latín *sui caedere*, que se define como el acto de quitarse la propia vida ¹, el suicidio es una de las complicaciones más frecuentes e importantes de los trastornos psiquiátricos. De acuerdo a la OMS, el suicidio se define como “el acto deliberado de matarse uno mismo” ². Hoy en día se sabe que esta conducta se mueve a lo largo de un espectro que va desde el tener ideas de muerte hasta realizar actos suicidas y consumir el suicidio ³. El conceptualizar dicha conducta ha resultado ser una tarea compleja, por lo que se han propuesto diversas revisiones de nomenclaturas en un intento de llevar esto a cabo. En el año 2007, Silverman y cols. hicieron una propuesta, basada en una previa publicada por O’Carroll y cols. que hoy en día se encuentra entre las más aceptadas. Algunas definiciones asociadas a esta revisión, y otras de relevancia, incluyen ⁴:

Intento suicida – un comportamiento potencialmente lesivo auto-inflingido y con un resultado no fatal asociado a alguna evidencia, implícita o explícita, de una intención previa de morir. Se diferencia de las conductas autolesivas con fin no suicida en la intención y en que el intento suicida implica mayor deterioro funcional y psicopatología.

Ideación suicida – pensamientos sobre el suicidio.

- Ideación suicida activa – pensamientos respecto a actuar para terminar la vida propia, e incluye el identificar un método, tener un plan o tener la intención de actuar.
- Ideación suicida pasiva / Fantasías de muerte – pensamientos de muerte o de querer estar muerto pero sin planeación o intencionalidad de llevarlo a cabo.

Comunicación suicida – acto interpersonal en el cual no se producen lesiones a través del cual se transmiten pensamientos, deseos o intenciones de acabar con la propia vida, sin que éstos supongan por sí mismos una conducta suicida. Incluye:

- Amenaza suicida – acto que podría predecir una conducta suicida futura.
- Plan suicida – propuesta de método con el que se realizará una conducta suicida potencial.

Conducta autolesiva no suicida – comportamiento autolesivo para la que hay evidencia de que no existe una intención suicida asociada, utilizando la persona la aparente intencionalidad de muerte con algún otro objetivo. Esta conducta puede no provocar lesiones, provocar lesiones o provocar la muerte, y es un factor predictor de conducta suicida.

Evento suicida – el inicio o empeoramiento de la ideación suicida o de un intento suicida, ó una referencia de emergencia por ideación o conducta suicida.

Como se puede ver en las definiciones, ligados a la conducta suicida están otros elementos como los motivos de la misma (es decir, la razón por la que el individuo comete dicho acto) y la intencionalidad (el propósito con el que la lleva a cabo).

Epidemiología

El suicidio explica aproximadamente el 2% de todas las muertes a nivel mundial. De acuerdo a la OMS, a nivel global ocurren 11.4 suicidios por cada 100,000 personas al año, lo cual resulta en aproximadamente 800,000 muertes por año, y muchos más a parte de éstos realizan también intentos suicidas³. Las tasas de suicidio se calculan por la OMS en función del número de suicidios por 100,000 habitantes, y se considera que por arriba de 30 es una tasa elevada. Dichas tasas varían entre países y dentro de los mismos, siendo influenciadas por múltiples factores incluyendo diferencias culturales y en estatus socioeconómico, entre otros. Se estima que para el año 2020 el número de suicidios consumados alcanzará la cifra de 1.53 millones de personas, mientras que entre 15 y 20 millones de sujetos llevarán a cabo intentos suicidas².

Los comportamientos suicidas no fatales son más frecuentes que los suicidios consumados, ocurriendo de 11 a 20 veces más. Datos de la encuesta mundial de la OMS revelaron que la prevalencia mundial a lo largo de

la vida de la ideación suicida es de 9.2%, y la de intentos suicidas es de 2.7%. Personas que reportan haber presentado ideación suicida en el año previo a su consulta tienen tasas de prevalencia 12 meses mayor, variando entre un 15 y 20% dependiendo del país y del estado socioeconómico del mismo. Aproximadamente un tercio de los adolescentes con ideación suicida llevarán a cabo un intento suicida en el siguiente año, y personas que llevan a cabo un intento suicida tienen un riesgo a 12 meses de suicidio de 1.6%, de intento suicida repetido de 16.3%, y riesgo de suicidio a 5 años de 3.9% ³.

En países con un alto nivel socioeconómico, el suicidio es más común en personas de la tercera edad y en hombres. A pesar de que el suicidio se da más frecuentemente en personas de edad, dada la distribución demográfica, el número absoluto de casos es mayor en personas menores de 45 años. Sin embargo, las tasas de suicidio en jóvenes van en aumento, y actualmente el suicidio es la segunda causa de muerte en personas de 15 a 29 años de edad a nivel mundial. La incidencia de ideación y comportamientos suicidas es mayor en adolescentes y adultos jóvenes, con una prevalencia a lo largo de la vida de ideación suicida de 12.1 a 33% y de conductas suicidas de 4.1 a 9.3% ³. El género también es un factor importante, observándose tasas mayores de ideación y conductas suicidas en mujeres; sin embargo, se reportan tasas mayores de suicidios consumados en hombres, con una proporción de 4:1 en la mayoría de los países occidentales. Por último, factores como raza y religión también influyen, encontrándose una prevalencia mayor en caucásicos comparados con asiáticos y afroamericanos, así como en los ateos comparados con practicantes de alguna religión ⁴.

En nuestro país también se ha observado en las últimas décadas un incremento importante de conductas suicidas, con registros de la Secretaría de Salud indicando que entre los años 1970 y 1998 incrementó en un 215% ⁶. De acuerdo al INEGI, en el año 2011 se registraron 5718 defunciones asociadas a suicidio en todo el país, de los cuales 4621 fueron hombres y 1095 mujeres, y los grupos etarios principalmente afectados fueron los de 15 a 24 años de edad (con 1775 muertes), de 25 a 34 años (con 1275 muertes), y mayores de 45 años (con 1401 muertes). A pesar de esto, de acuerdo a datos de la OMS, la tasa de defunción por suicidio en México al año 2012 fue menor a 5.0, una tasa que se podría considerar baja en comparación con las de otros países de América como Argentina y Estados Unidos, aunque no por esto un problema poco relevante.

En estudios de autopsia psicológica se ha observado que aproximadamente el 90% de las personas que llevan a cabo un suicidio padecían un trastorno mental. Aproximadamente el 60% de los suicidios se da en personas

con trastorno depresivo mayor, 20% en trastorno bipolar, 10% en esquizofrenia, 18% en dependencia al alcohol y 5 a 10% en trastorno límite y antisocial de la personalidad. Así pues, los trastornos afectivos, sobre todo los trastornos o episodios depresivos, son los diagnósticos más frecuentemente encontrados en las muertes por suicidio, y se ha estimado que el riesgo de muerte a lo largo de la vida aumenta aproximadamente 20 veces cuando se padece un trastorno depresivo mayor. El trastorno depresivo mayor se encuentra más frecuentemente en mujeres. Sin embargo, incluso tomando en cuenta este factor la muerte por suicidio es más frecuente en hombres. En cuanto al trastorno bipolar, aproximadamente el 50% de las personas que lo padecen llegan a realizar un intento suicida, y del 11 al 19% lo llegan a consumir. Se ha visto entonces que el trastorno bipolar es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor riesgo suicida. Las tasas de suicidio a través de la vida en pacientes externos aumentan a 2.2% cuando se padece un trastorno afectivo, y se ha visto una tasa para personas que requieren de hospitalización de aproximadamente 4 a 8.6%, dependiendo de si la razón de ingreso tuvo que ver con la conducta suicida. Por otro lado, en la esquizofrenia el riesgo de suicidio, en comparación con la población general, es aproximadamente 8.5 veces más alto, es mayor aún en pacientes que han estado hospitalizados, y se ha estimado un riesgo a lo largo de la vida de 4%. Dicha conducta es más común en los primeros años de la enfermedad y en periodos inmediatamente posteriores a una hospitalización, aunque también incrementa a lo largo de la vida si el curso del padecimiento es crónico, si ha habido intentos suicidas u hospitalizaciones previas, y si el paciente es de género masculino ⁷.

Suicidio y rasgos de personalidad

A pesar de que la conducta suicida se puede generar en el contexto de un trastorno psiquiátrico o en una situación específica, factores tanto protectores como predictores de dicho comportamiento son parte de la estructura de la personalidad. Algunos de los rasgos asociados a riesgo son la inestabilidad emocional, ansiedad, introversión, impulsividad, agresividad, suspicacia, desesperanza, auto-crítica, perfeccionismo, resentimiento, culpa e irritabilidad, y rasgos que se ha visto confieren protección incluyen resiliencia, amabilidad, resistencia y estabilidad en el auto-estima.

Los rasgos de personalidad están determinados en parte por el ambiente, en parte por genes, y por interacciones gen-gen y gen-ambiente. Se han propuesto modelos estructurales los cuales sugieren que la

personalidad tiene una organización jerárquica en la que varios rasgos básicos de personalidad conforman grupos dimensionales mayores de mayor orden. Dichos modelos y sus dimensiones incluyen ⁹:

- Modelo PEN (Eysenck): psicoticismo, extroversión y neuroticismo.
- Modelo psicobiológico (Cloninger): búsqueda de la novedad, evitación al daño, dependencia a la recompensa y persistencia.
- Modelo de los cinco grandes (Thurstone): extraversión, apertura a la experiencia, responsabilidad, cordialidad e inestabilidad emocional
- Livesley: inestabilidad emocional, compulsividad, antagonismo e inhibición.

Los rasgos de personalidad evolucionan a través de la vida, esto dependiendo del estado clínico del individuo y de la naturaleza del rasgo en sí, y algunos a partir de algún punto se vuelven constantes, incluso desde los 30 años de edad. Asimismo, dichos rasgos varían dependiendo del género, encontrándose mayor extroversión, desesperanza, inestabilidad emocional, cordialidad, ansiedad, y apertura a la experiencia, mientras que en hombres es mayor la asertividad y la búsqueda de la novedad. Las mujeres más probablemente, en relación a esto, demuestran sintomatología internalizada, como ansiedad y retraimiento, mientras que los hombres tienen a expresar sintomatología externalizada, como agresión, ira y agitación ⁹.

Individuos que reportan la presencia de ideación suicida experimentan en general menos emociones positivas, y reportan también rasgos conductuales como agresividad, búsqueda de la novedad, altruismo e irritabilidad. Sin embargo, entre los más asociados se encuentran la desesperanza (la cual se ha encontrado es un predictor importante en mujeres adolescentes y adultas jóvenes), la inestabilidad emocional, psicoticismo, la ansiedad y el perfeccionismo. Por otro lado, en cuanto a los intentos suicidas, se ha observado que rasgos asociados a extroversión están menos asociados a éstos, mientras que rasgos de neuroticismo, ansiedad, inestabilidad emocional, impulsividad, agresividad, ira, desesperanza y hostilidad se asocian a un mayor riesgo de presentar estas conductas. Por último, en relación a los suicidios consumados los estudios son pocos, ya que la mayoría de éstos se realizan en autopsias psicológicas. Sin embargo, éstos han revelado que se asocia a puntuaciones extremas en rasgos como neuroticismo, extroversión, apertura a la experiencia, ansiedad, impulsividad (aunque esto varió dependiendo del instrumento de medición utilizado), agresividad y desesperanza ⁹.

En cuanto a la agresividad, ésta se ha vinculado más frecuentemente a trastornos, y se ha visto una mayor agresividad a lo largo de la vida en pacientes suicidas comparado con pacientes sin antecedentes de intentos suicidas. La asociación de la agresividad y la conducta suicida también se ha visto en otros padecimientos psiquiátricos, como el trastorno límite de la personalidad, esquizofrenia, trastornos de la alimentación y trastornos por consumo de sustancias ⁸. Este rasgo frecuentemente se ha asociado al de impulsividad, y juntos se han considerado predictores de conducta suicida en pacientes con el antecedente de un episodio depresivo, y son más comunes en general en el trastorno bipolar ¹⁰.

Genética del suicidio

El suicidio supone un fenotipo conductual multifactorial, y se ha observado que la genética tiene un peso importante en el mismo. Estudios retrospectivos familiares han demostrado una tasa mayor de conductas suicidas en parientes de personas con intentos previos o víctimas de suicidio, principalmente en familiares de primer grado. Lieb y cols., en el 2005, observaron que los hijos de madres con antecedentes de intento suicida mostraban un incremento de hasta el 50% en el riesgo de incurrir en conductas suicidas, esto independiente de la presencia o no de un trastorno psiquiátrico concomitante ¹¹.

Entre los genes potencialmente asociados se encuentran¹¹:

- Sistema serotoninérgico: se ha asociado dado el rol tan importante que juega la serotonina en la regulación del estado de ánimo. En relación al sistema, se han implicado a los genes codificadores de las triptófano-hidroxilasas (TPH1 y TPH2), el gen del transportador de serotonina (SLC6A4), genes de receptores serotoninérgicos (principalmente receptores 5HTR1A, 5HTR1B, 5HTR2A, 5HTR2B y 5HTR2C) y genes de la enzima monoamino-oxidasa.
- Sistema dopaminérgico: asociado a impulsividad, aunque no se ha estudiado tan a profundidad como el sistema de serotonina. Los genes que se han estudiado incluyen a los de la tirosina hidroxilasa, la Catecol-O-metiltransferasa, y el gen del receptor de dopamina D2.
- Otros: se han implicado genes asociados al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, sobre todo genes asociados a receptores de CRH (principalmente el receptor CRHR1), genes asociados a BDNF, el receptor adrenérgico A2A, receptores de GABA, entre otros¹².

Gen CACNA1C

Existen diversos trastornos psiquiátricos altamente heredables, entre ellos el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar, y la esquizofrenia, cuya heredabilidad se estima entre 40-50%, 70-90% y 80-85%, respectivamente. A través de estudios de asociación del genoma completo (GWAS), se han identificado genes de susceptibilidad en común mediante los polimorfismos de éstos implicados¹³. Un gen es el *CACNA1C*, que codifica para la subunidad formadora de poros α_{1C} del canal de calcio tipo L voltaje-dependiente (o LTCC por sus siglas en inglés) conocido como $Ca_v1.2$, el cual empareja la activación transitoria del flujo de la corriente calcio hacia el espacio intracelular con la regulación transcripcional, y está involucrado en el desarrollo dendrítico, en la plasticidad sináptica en la supervivencia neuronal, y en la memoria, aprendizaje y comportamiento¹⁴.

El gen *CACNA1C* está localizado en el brazo corto del cromosoma 12 (cr. 12p13.3), a través de una región genómica que abarca aproximadamente 6.45 Mb. El gen contiene aproximadamente 55 exones, sin embargo los polimorfismos de nucleótido único que se han asociado a trastornos psiquiátricos se encuentran principalmente en una región no codificante (intrón 3), por lo que no interfieren directamente con las propiedades estructurales y funcionales del canal, sí lo hacen potencialmente en la regulación de la expresión del mismo¹³. Recientemente, estudios en animales han mostrado que las mutaciones en este gen pueden alterar la estructura del canal de calcio, ocasionando que éstos permanezcan abiertos más tiempo y por lo tanto permitiendo un mayor flujo de Ca^{+2} hacia la célula, lo que puede ser dañino para la misma. El gen se expresa en muchos tejidos humanos y a través de las diferentes etapas del desarrollo, haciéndolo principalmente en el cerebro (principalmente en hipocampo y tálamo), arterias cerebrales, corazón y músculo cardiaco, y fibroblastos.

La familia LTCC está compuesta por cuatro miembros ($Ca_v1.1$ - $Ca_v1.4$), siendo el $Ca_v1.2$ el principalmente expresado en el cerebro de mamíferos (por ejemplo, en estudios en ratones se ha visto que dichos canales son el 85% de todos los canales LTCC en el cerebro). Cada canal funcional $Ca_v1.2$ está compuesto de 3 subunidades: α_{1C} transmembranal y $\alpha_2\delta$ (codificada por los genes *CACNA2D-1*, *2* ó *3*), así como subunidad intracelular β (codificada por los genes *CACNB 1-4*) y calmodulina. Sin embargo, las características esenciales del canal de sensibilidad al voltaje, selectividad iónica y respuestas farmacológicas son codificadas por el gen *CACNA1C*, mientras que el resto de las subunidades se encargan de regular la expresión y modular las propiedades del canal¹³.

Los canales $Ca_v1.2$ están localizados principalmente en procesos dendríticos y somáticos postsinápticos, y se encuentran a través de todo el árbol dendrítico. Esto lo da una localización ideal para parear la excitación neuronal con la señalización por Ca^{+2} , que se involucra en la transmisión genética.

Existe evidencia de que mutaciones de este gen predisponen a diferentes trastornos psiquiátricos. Mutaciones funcionales del mismo se han ligado a trastornos del espectro autista. Por ejemplo, una mutación en la variante de empalme del exón 8A del gen, que compromete al 23% de los canales $Ca_v1.2$ en el cerebro y corazón, se ha asociado al síndrome de Timothy, un trastorno autosómico dominante multisistémico con síntomas del espectro autista. Sin embargo, las asociaciones más significativas, para cualquier trastorno, son con el trastorno bipolar. En el año 2008, un estudio de asociación del genoma completo realizado por Skylar y cols. reportó señales de asociación entre un polimorfismo de nucleótido único (SNP) localizado en el gen y el trastorno bipolar, siendo dicho SNP el rs1006737, y otros estudios, con poblaciones más grandes, han identificado a otros SNP (rs4765913, rs4765905) como genes potencialmente asociados a este trastorno. Dichos hallazgos no siempre se replicaron en estudios subsecuentes. Sin embargo, se ha observado que todos los SNP que se han encontrado asociados se encuentran en la misma región general del gen (en el intrón 3), lo cual indica que dicho gen probablemente tiene importancia en la fisiopatología del trastorno bipolar. Por otro lado, estudios más recientes han establecido la relación de SNP de este gen con la esquizofrenia y el trastorno depresivo mayor. Análisis combinados de pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia encontraron que el SNP rs4765905 tenía mayor asociación estadística con los trastornos, y más recientemente dicho gen ha alcanzado una significancia a través del genoma completo para asociación con esquizofrenia. Por último, respecto al trastorno depresivo mayor, los primeros estudios, que involucraban a pacientes con TBP y depresión, encontraron que los SNP rs1006737 y rs7297582 tenían una asociación significativa, y estudios posteriores han involucrado a los SNP rs2370419 y rs2370411 del gen (aunque solamente en mujeres)^{13,18}.

Sin embargo, a pesar de que los SNP antes mencionados se asocian con mayor riesgo de padecer dichas enfermedades, su presencia es determinante, encontrándose dichos SNP en una proporción de la población general. Esto ha permitido estudiar también los efectos de dichas mutaciones en la estructura y funciones cerebrales. El SNP rs1006737 ha sido el más estudiado, asociándose con alteraciones en ambas, y el alelo asociado a riesgo es Adenina (cambio de Guanina a Adenina). En cuanto a cambios funcionales, el gen se ha

ligado con alteraciones en pruebas neuropsicológicas, principalmente en pruebas de fluencia semántica verbal, en desempeño relacionado a atención en alertar y orientar, menor extraversión, rasgos de ansiedad, evitación del daño, ideación paranoide y mayores reactividad y sobresalto. Asimismo, se ha asociado a puntajes mayores de psicopatología en depresión, pensamientos obsesivos, ansiedad y neuroticismo. Por último, se ha asociado a deficiencias en la memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia y con deficiencias en el reconocimiento emocional facial en pacientes con trastorno bipolar.

Por otro lado, la presencia del alelo de riesgo se ha asociado también a alteraciones estructurales importantes. Estudios de anisotropía fraccional han demostrado alteraciones en la microestructura de la sustancia blanca, principalmente en la formación hipocampal, lo cual se relaciona con alteraciones en funciones de memoria y aprendizaje; aumento en la actividad de regiones como la amígdala (en tareas de reconocimiento facial de emociones) e hipocampo (durante procesamiento emocional de memorias)¹⁵, tallo cerebral (en pacientes con trastorno bipolar)¹⁷, corteza prefrontal y aumento en la materia gris cerebral total y en el volumen del tallo cerebral.

Al día de hoy, la relación entre este gen y la conducta suicida no se ha estudiado a profundidad. En un estudio publicado en el año 2014 por Finseth y cols. se realizó un análisis de asociación entre diferentes genes candidatos del trastorno bipolar y la esquizofrenia, y la conducta suicida. Se estudió el polimorfismo rs4765905 del gen *CACNA1C*, entre otros polimorfismos de otros genes como *ANK3*. Sin embargo no se encontró una asociación significativa entre la presencia del polimorfismo y el antecedente de conducta suicida. Por otro lado, un estudio más reciente realizado por Kim y cols (2017) investigó cambios funcionales a nivel cerebral ante estímulos visuales (en este caso, imágenes de métodos para llevar a cabo un acto suicida). Específicamente, se midieron patrones de metilación del ADN del gen *CACNA1C* y su relación las regiones del cerebro que se activaban ante el estímulo visual. En este estudio se encontró una activación importante en el giro medial frontal izquierdo y giro frontal inferior izquierdo, y se encontró una relación entre 2 regiones de metilación y el estímulo visual. Asimismo, se encontró una correlación positiva entre la metilación de regiones del gen y la activación de las estructuras antes mencionadas. Sin embargo, en este estudio no se estudió un polimorfismo en específico del gen. Por último, a pesar de no encontrarse una asociación clara entre el gen y la conducta suicida, algunos autores lo han categorizado como uno de los principales genes de interacción para conducta suicida, a través de su influencia en procesos de plasticidad importantes para el aprendizaje, la memoria, la cognición, y las emociones⁽³⁹⁾.

1. JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, los trastornos psiquiátricos tienen una prevalencia del 10% en la población adulta. Dentro de las complicaciones asociadas a las mismas, el suicidio y las conductas asociadas a éste se encuentran entre las más comunes y más graves, afectando la vida y funcionamiento no sólo de las personas que las llevan a cabo sino de quienes las rodean, y su incidencia creciente las ha vuelto un problema de salud pública. La prevalencia mundial de los intentos de suicidio es de aproximadamente el 2.7% en la población general.

Existen diferentes factores asociados a las conductas suicidas, que son de riesgo y que predisponen al mismo, los cuales en años recientes se han entendido de una manera más clara. De particular interés han resultado los factores neurobiológicos y genéticos, los cuales se han visto juegan un papel relevante, estimándose una heredabilidad de los intentos suicidas de aproximadamente 43%. Esto ha llevado a que en los últimos años se realicen esfuerzos por localizar e identificar las variantes genéticas involucrados en los mismos.

La conducta suicida es particularmente más frecuente si existe un diagnóstico psiquiátrico, y como se mencionó anteriormente es más común en trastornos afectivos, en los cuales rasgos de personalidad como agresividad e impulsividad tienden a estar asociados a dicha conducta. Existe evidencia que apoya que el gen *CACNA1C* está involucrado en el desarrollo de diferentes trastornos psiquiátricos, principalmente el trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y la esquizofrenia, jugando un papel importante en la supervivencia de las neuronas, plasticidad neuronal y funciones mentales, principalmente la memoria, el aprendizaje, y el procesamiento y regulación emocional.

Dado que tanto el suicidio como el gen antes mencionado son variables que ocurren con una frecuencia importante en los trastornos antes mencionados, principalmente en los afectivos, y dado que ambas están asociadas a áreas cerebrales similares y traducen afección en funciones mentales en común, el investigar una asociación entre las mismas es algo que puede contribuir a continuar el entendimiento del origen de dicha conducta, lo que puede tener implicaciones futuras en su manejo.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y el antecedente de intento suicida en pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz y qué influencia tienen sobre tres fenotipos clínicos alternativos?

4. OBJETIVOS

- **Objetivo general**

Determinar si existe asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y el antecedente de intento suicida y su asociación con fenotipos alternativos de riesgo para el desarrollo del intento suicida.

- **Objetivos específicos**

Determinar la asociación entre variantes del SNP rs1006737 del gen CACNA1C y el intento suicida.

Determinar si existe asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y mayor gravedad del fenotipo “impulsividad” en pacientes con antecedente de intento suicida.

Determinar si existe asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y mayor gravedad del fenotipo “agresividad” en pacientes con antecedente de intento suicida.

Determinar si existe asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y las 5 principales dimensiones de personalidad en pacientes con antecedente de intento suicida.

5. HIPÓTESIS

- **Hipótesis nula**

No existe asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y el antecedente de intento de suicidio en pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

- **Hipótesis alterna**

Existe asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y el antecedente de intento de suicidio de pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

6. PARTICIPANTES

- **Población clínica**

La población de estudio consistió de pacientes con antecedente de intento suicida atendidos en el INPRF en los servicios de consulta externa, Atención Psiquiátrica Continua (APC) y Preconsulta.

Se incluyeron un total de 149 pacientes, 79 pacientes (casos) con antecedente suicida y 70 pacientes (control) sin antecedente de intento suicida. El cálculo del poder de la muestra para la muestra total, tomando en cuenta un modelo de herencia aditivo, una prevalencia del trastorno del 1% y una frecuencia del alelo menor de 0.33 fue de 0.9.

6..1. Criterios de inclusión

- Pacientes de género masculino o femenino
- Pacientes entre 18 y 65 años de edad.
- Pacientes con el antecedente de un intento suicida a lo largo de la vida.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado
- Pacientes de nacionalidad mexicana (padres y abuelos mexicanos).
- Pacientes con diagnóstico afectivo, ansioso, del espectro obsesivo-compulsivo, relacionados con traumas y factores de estrés, disociativos, de síntomas somáticos o de conducta alimentaria.
- Pacientes que sepan leer y escribir

6..2. Criterios de exclusión.

- Pacientes fuera del rango de edad de 18 a 60 años de edad
- Pacientes con diagnóstico de algún trastorno psicótico primario.
- Pacientes con algún grado de discapacidad intelectual
- Pacientes con diagnóstico de algún trastorno del espectro autista.
- Pacientes con deterioro en el estado de consciencia.
- Pacientes sin antecedentes de intento suicida.

- Pacientes o familiares que no acepten participar en el estudio, como se encuentra establecido en la carta de consentimiento informado.

6..3. Criterios de eliminación

- Pacientes de quienes se obtenga una muestra sanguínea insuficiente para la medición de las variables a estudiar.
- Pacientes que decidan suspender su participación en el estudio durante algún momento del mismo.

- **Grupo control**

6..1. Criterios de inclusión

- Pacientes de género masculino o femenino
- Pacientes entre 18 y 65 años de edad.
- Pacientes sin el antecedente de un intento suicida a lo largo de la vida.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado
- Pacientes de nacionalidad mexicana (padres y abuelos mexicanos).
- Pacientes con diagnóstico afectivo, ansioso, del espectro obsesivo-compulsivo, relacionados con traumas y factores de estrés, disociativos, de síntomas somáticos o de conducta alimentaria.
- Pacientes que sepan leer y escribir.

6..2. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de algún trastorno psicótico primario.
- Pacientes con algún grado de discapacidad intelectual
- Pacientes con diagnóstico de algún trastorno del espectro autista.
- Pacientes con deterioro en el estado de consciencia.
- Pacientes con antecedentes de intento suicida.
- Pacientes o familiares que no acepten participar en el estudio, como se encuentra establecido en la carta de consentimiento informado.

6..3. Criterios de eliminación

- Pacientes de quienes se obtenga una muestra sanguínea insuficiente para la medición de las variables a estudiar.

- Pacientes que decidan suspender su participación en el estudio durante algún momento del mismo.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7..1. Diseño del estudio

De acuerdo a la clasificación de Feinstein se trata de un estudio observacional, transversal, prolectivo y homolético. De acuerdo a la metodología genética, se trata de un estudio de casos y controles.

7..2. Definición conceptual y operacional de las variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	MEDICIÓN
SOCIO DEMOGRÁFICAS			
Edad	Cuantitativa	Cuestionario	Años
Género	Categórica	Cuestionario	Femenino/masculino
Escolaridad (número de años)	Cuantitativa	Cuestionario	Número de años.
Estado civil	Categórica	Cuestionario	Soltero Casado unión libre Divorciado Viudo
Situación laboral	Categórica	Cuestionario	Hogar Estudiante Empleado Desempleado Jubilado
INDEPENDIENTES			
Diagnóstico psiquiátrico	Categórica	DSM-V	Categoría diagnóstica
Polimorfismo rs1006737	Categórica	Genotipificación	Genotipos y alelos
DEPENDIENTES			
Tipo de intento suicida	Categórica	Cuestionario	Bajo Alto
Número de intentos suicidas previos	Cuantitativa	Cuestionario	1 ≥2
Edad del primer intento suicida	Cuantitativa	Cuestionario	Edad (años)
Ultimo intento suicida	Cuantitativa	Cuestionario	Meses
Impulsividad	Cuantitativo	Cuestionario de impulsividad de Barrat	Escala

Agresividad	Cuantitativo	Cuestionario de agresividad Buss-Perry	Escala
Neuroticismo	Cuantitativo	NEO – PI R	Escala
Extraversión	Cuantitativo	NEO – PI R	Escala
Apertura	Cuantitativo	NEO – PI R	Escala
Amabilidad	Cuantitativo	NEO – PI R	Escala
Responsabilidad	Cuantitativo	NEO – PI R	Escala

7.3. Instrumentos de medición

7.3.1. Escala de Impulsividad de Barratt:

Consta de 30 ítems que se agrupan en tres subescalas: Impulsividad Cognitiva (Atención) (8 ítems: 4, 7, 10, 13, 16, 19, 24 y 27), Impulsividad Motora (10 ítems: 2, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 23, 26 y 29) e Impulsividad no planeada (12 ítems: 1, 3, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 28 y 30). Cada ítem consta de cuatro opciones de respuesta (0, raramente o nunca; 1, ocasionalmente; 3, a menudo; 4, siempre o casi siempre). Puede ser auto o heteroaplicada. Desde el punto de vista clínico, posee mayor relevancia el valor cuantitativo de la puntuación total. Los ítems 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 17, 19, 22 y 30 tienen una puntuación inversa. La puntuación de cada subescala se obtiene sumando las puntuaciones parciales obtenidas en cada uno de sus ítems. La puntuación total se obtiene de la suma de todos los ítems. No existe un punto de corte propuesto. Es uno de los instrumentos más utilizados en los últimos tiempos para evaluar la impulsividad. Ha demostrado la consistencia interna de sus medidas y su utilidad en poblaciones generales y clínicas. Se utiliza la versión 11 y ha sido adaptada al español.

Tradicionalmente los comportamientos impulsivos eran definidos como comportamientos no premeditados y explosivos, y la impulsividad era la tendencia a presentar comportamientos inesperados e irreflexivos. En los últimos veinte años, a ese concepto se le añade, además de la irresistibilidad, el deseo intenso y repetitivo de realizar un acto incluso cuando éste tiene consecuencias negativas.

Para motivos de este proyecto se define impulsividad como un constructo multidimensional, formado por rasgos que incluyen la tendencia a tomar decisiones rápidamente, la tendencia a actuar sin pensar y la tendencia a involucrarse en conductas riesgosas.

7.3.2. Escala de Agresión de Buss - Perry:

Cuestionario autoaplicable para la medición de la conducta agresiva en población general desarrollado a partir del Hostility Inventory de Buss y Durkee (1957) como consecuencia de las contradicciones que hay sobre la estructura factorial de este último. El cuestionario consta de 29 ítems agrupados en 4 factores: agresión física (9 ítems), agresión verbal (5 ítems), ira (7 ítems) y hostilidad (8 ítems) (Buss y Perry 1992). Estos factores mostraron una fiabilidad de consistencia interna aceptable, entre 0.72 y 0.85. Cada ítem se califica con una escala tipo Likert desde 1 que se corresponde con “completamente falso para mí” sic pac y 5 “completamente verdadero para mí” sic pac. El total se calcula con la suma de todos los ítems con un posible rango de entre 29 y 145 puntos. Se cuenta con una adaptación española realizada por Andreu y cols en 2002 quienes reportaron un alfa de Cronbach de 0.88 para la escala total y valores de entre 0.72 y 0.86 para las dimensiones de agresión física, agresión verbal, ira y hostilidad.

Se cuenta con una adaptación española realizada por Andreu y cols en 2002 quienes reportaron un alfa de Cronbach de 0.88 para la escala total y valores de entre 0.72 y 0.86 para las dimensiones de agresión física, agresión verbal, ira y hostilidad (54), dicha versión está validada para poblaciones hispanohablantes y se ha utilizado en investigación nacional y del instituto. Se cuenta con una validación en México en población del estado de Hidalgo realizada por Pérez Matías et al en el 2013.

Buss considera la conducta agresiva como una “respuesta que proporciona estímulos dañinos a otro organismo” (Buss, 1961). Como se puede observar en la agresión el efecto nocivo, es importante pero no se debe considerar como único factor, en otros estudios se busca conocer la intencionalidad y la participación de juicios o prácticas sociales.

La agresión quedaría conceptualizada como aquella actividad a través de la cual una persona busca infringir daño o dolor físico sobre ella misma u otra que está motivada para evitarlo. Se configura como una combinación de cogniciones, emociones y tendencias comportamentales desencadenadas por estímulos capaces de evocar una respuesta agresiva. Esta dimensión subjetiva se ha conceptualiza a través de los términos: agresividad, ira y hostilidad.

- Agresividad. Es una disposición relativamente persistente que hace referencia a la actitud o inclinación que siente una persona o un colectivo humano a realizar un acto agresivo. Suele ser concebida como una respuesta adaptativa que forma parte de las estrategias de afrontamiento de

los seres humanos a las amenazas externas. Esta se presenta como agresividad física y agresividad verbal.

- Hostilidad. Se refiere a la evaluación negativa acerca de las personas y las cosas (Buss, 1961), a menudo acompañada de un claro deseo de hacerles daño o agredirlos (Kaufmann, 1970). Se refleja en un juicio desfavorable de ella o ellas, implica una actitud de resentimiento que incluye respuestas verbales y/o motoras. Plutchik (1980) la consideró como una actitud que mezcla la ira y disgusto, y se ve acompañada de sentimientos tales como indignación, desprecio y resentimiento hacia los demás.
- Ira. Se refiere al conjunto de sentimientos que siguen a la percepción de haber sido dañado. No persigue una meta concreta, hace referencia a un conjunto de sentimientos que surgen de reacciones psicológicas internas y de las expresiones emocionales involuntarias producidas por la aparición de un acontecimiento desagradable. Implica sentimientos de enojo o enfado de intensidad variable.

7..3.3. Inventario de Personalidad NEO Revisado:

Desarrollado en 1970 por Paul Costa Jr. y Robert McCrane, adaptado a la versión española en 1999 y revisado por última ocasión en el año 2008, se trata de un instrumento que da una medición abreviada de las 5 principales dimensiones o factores de personalidad (Neuroticismo [N], Extraversión [E], Apertura [O], Amabilidad [A] y Responsabilidad [C]) y de 6 rasgos (llamadas facetas) que definen cada uno de ellos (Neuroticismo: Ansiedad [N1], Hostilidad [N2], Depresión [N3], Ansiedad Social [N4], Impulsividad [N5], Vulnerabilidad [N6]; Extraversión: Cordialidad [E1], Gregarismo [E2], Asertividad [E3], Actividad [E4], Búsqueda de emociones [E5], Emociones positivas [E6]; Apertura: Fantasía [O1], Estética [O2], Sentimientos [O3], Acciones [O4], Ideas [O5], Valores [O6]; Amabilidad: Confianza [A1], Franqueza [A2], Altruismo [A3], Actitud conciliadora [A4], Modestia [A5], Sensibilidad a los demás [A6]; Responsabilidad: Competencia [C1], Orden [C2], Sentido del deber [C3], Necesidad de logro [C4], Autodisciplina [C5], Deliberación [C6]). Consta de 5 escalas fundamentales y 30 escalas parciales, las cuales permiten una evaluación global de la personalidad en el adulto. Existen de dicho instrumento dos versiones: la forma S, que es autoaplicable y la cual se utilizará en el presente estudio, y la Forma R, calificada por un observador. La Forma S consta de 240 preguntas (48 de cada dimensión y dentro de éstas 8 de cada faceta) y se contesta en una escala tipo Likert de 5 puntos, a través de la cual expresa si está de acuerdo en que el enunciado lo describe o no (1 – En total desacuerdo a 5 – Totalmente de acuerdo). La forma corta consta de 60 preguntas, 12 de cada dimensión, en

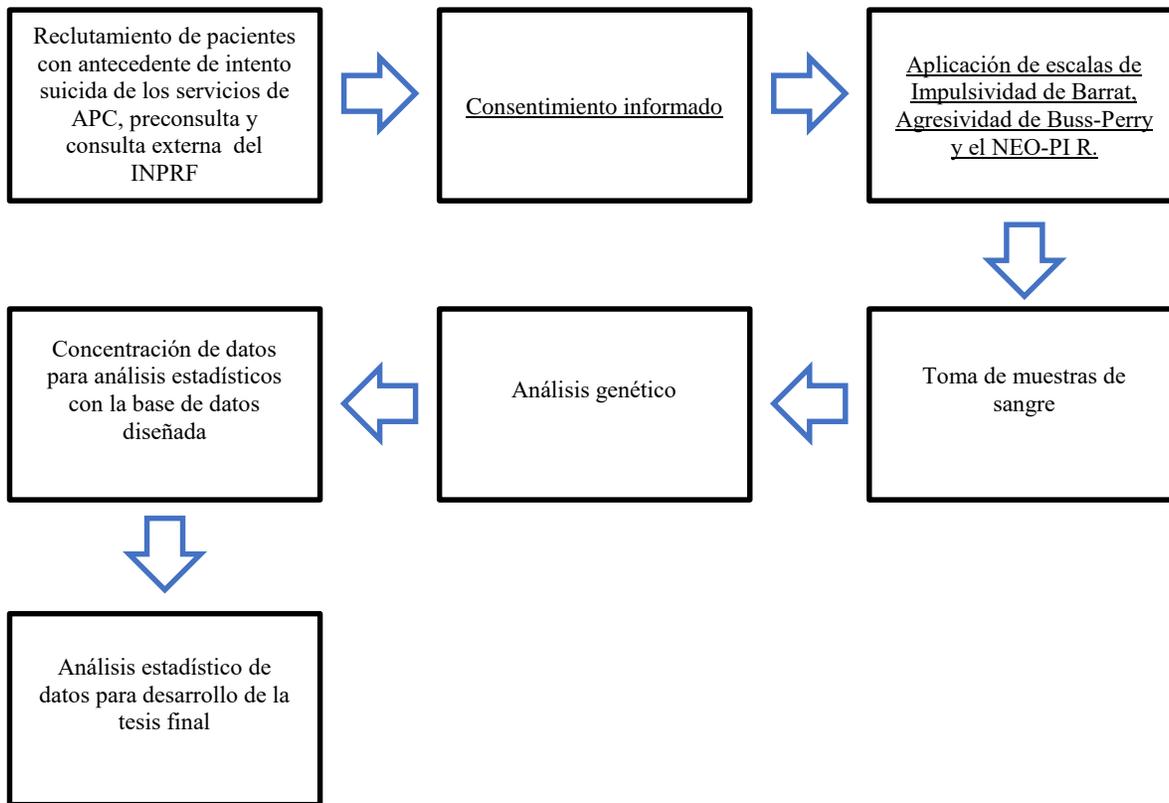
el mismo formato que la versión S. El instrumento se puede aplicar a hombres y mujeres de 17 años o más, y tiene utilidad tanto para poblaciones clínicas como para de investigación. La consistencia interna de los factores en la versión española de dicho instrumento es alta, con alfa de Cronbach N: 0.90, E: 0.84, O: 0.82, A: 0.83 y C: 0.88. No cuenta con puntos de corte y define cada factor de personalidad de la siguiente forma:

- **Neuroticismo (N):** evalúa la estabilidad vs. la inestabilidad emocional. Identifica a los individuos propensos al sufrimiento psicológico, a ideas no realistas, antojos o urgencias excesivas y a respuestas de afrontamiento no adaptativas. La puntuación baja en este factor, caracteriza individuos seguros, resistentes y generalmente relajados, incluso en situaciones estresantes; por el contrario, la puntuación alta caracteriza a individuos sensibles, emotivos y propensos a experimentar sensaciones desagradables.
- **Extraversión (E):** evalúa la cantidad e intensidad de la interacción entre personas, el nivel de actividad, la necesidad de estímulos y la capacidad de disfrute. La puntuación baja en este factor caracteriza a los individuos introvertidos, reservados y serios, que prefieren estar solos o en compañía de amigos muy cercanos. La puntuación alta la obtienen los individuos extravertidos, abiertos, activos y enérgicos, a quienes le gusta estar rodeados de personas.
- **Apertura a la experiencia (O):** evalúa la búsqueda y la valoración activa de la experiencia en sí misma. Se refiere a individuos que presentan tolerancia y exploración de lo desconocido. La puntuación baja en esta dimensión es característica de personas prácticas, tradicionales y comprometidas con los métodos ya existentes, mientras que las puntuaciones altas las obtienen personas abiertas a nuevas experiencias, imaginativas y con amplias alternativas de intereses.
- **Amabilidad (A):** evalúa la cualidad de la propia orientación interpersonal a lo largo de un continuo, desde la compasión hasta la rivalidad de pensamientos, sentimientos y acciones. La puntuación baja en esta dimensión la obtienen los individuos realistas, escépticos, orgullosos y competitivos, mientras que la puntuación alta caracteriza a individuos compasivos, sensibles y dispuestos a cooperar y a evitar conflicto.
- **Responsabilidad (C):** evalúa el grado de organización del individuo, la perseverancia y la motivación en la conducta dirigida a un objetivo. La puntuación baja en esta dimensión la obtienen los individuos que no se organizan bien, prefieren no hacer planes, y en ocasiones muestran poco cuidado en su trabajo. La puntuación alta caracteriza a individuos responsables y organizados que cuentan con principios sólidos y no paran hasta alcanzar sus objetivos.

7..4. Obtención de muestra y procedimientos

Se reclutó a los pacientes atendidos en el INPRF en los servicios de Atención Psiquiátrica Continua (APC), preconsulta y consulta externa de acuerdo a los criterios de inclusión. Posterior a la valoración inicial por el médico tratante, se invitó al paciente a participar en el estudio, explicándole los objetivos y procedimientos del estudio, y se proporcionó para su lectura y revisión la carta de consentimiento informado al paciente y familiar. Se incluyeron solamente a aquellos que deseen participar. Si el paciente y/o familiar decidían participar en el estudio, se realizaba la valoración de los pacientes, obteniendo información acerca de las variables sociodemográficas (edad, género, estado civil, escolaridad y estado laboral) y aplicando las escalas: Impulsividad de Barrat, Agresividad de Buss-Perry, y el Inventario de Personalidad NEO-FFI. Los datos obtenidos de las escalas y la información de interés obtenida del expediente clínico fueron colocados en una base de datos. Posteriormente se realizó la toma de muestra de sangre, misma que se utilizó para realizar los estudios genéticos. Posteriormente, se compararon los pacientes contra controles. En caso de que se llegara a detectar riesgo suicida al momento de la aplicación de las escalas, se referiría al paciente al servicio de APC de esta institución para ser valorado. Sin embargo, en ningún caso ocurrió dicha situación.

7..5. Flujograma



7..6. Análisis genético

- Extracción de ADN genómico de los pacientes se realizó a partir de la toma de 5ml de sangre periférica, usando el kit de extracción Genomic DNA purification de Fermentas.
- El DNA genómico de la muestra control fue obtenido mediante el método de Lahiri y se encuentra almacenado a 4°C en un buffer TE en el Departamento de Farmacogenética.
- Análisis del SNP rs1006737 del gen CACNA1C:
La genotipificación de la región se realizó mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción fue de 5 ml con las siguientes condiciones de reacción: 20 ng of genomic DNA, 2.5 µL de TaqMan Master Mix, y 0.125 µL de 20x de la sonda “Assay made to order”. La amplificación se llevó a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). La genotipificación se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos de la región analizada.

7..7. Análisis estadístico

- La recolección de datos se archivó en una base Excel® para el análisis según el paquete estadístico SPSS®.
- La descripción de las características demográficas y clínicas incluyó frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y promedios y desviaciones estándar (DE) para las variables continuas.
- Para prueba de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizó la prueba de Chi Cuadrada (χ^2) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos. Para el análisis de genotipos y alelos de los fenotipos alternativos se analizó mediante la prueba de X2 en tablas de contingencias, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó de acuerdo a los principios generales estipulados en declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los sujetos y familiares se les solicitó consentimiento informado, en el cual se brinda la explicación del estudio ante dos testigos y el médico responsable, y se otorgó una copia al paciente y se anexó otra al expediente. El no participar en el proyecto no excluyó al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retiraba del mismo, no afectaría esa decisión su tratamiento en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Los datos generados en la investigación fueron utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la Federación 1983) y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar. Durante la investigación se omitieron en las bases de datos los nombres de los pacientes ya que se asignó un código secuencial para el análisis estadístico.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I. En acuerdo a esta ley fue un estudio con riesgo mínimo, ya que en los que catalogan de este tipo se incluyen estudios que realicen exámenes psicológicos de diagnóstico y extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos; procedimientos que forman parte de la metodología de este estudio.

Se considera que la posibilidad de complicaciones fue mínima y serían relacionadas a la toma de muestras de sangre venosa, entre estas está infección en sitio de punción y perforación de la vena.

En caso de aquellos pacientes que por alguna razón fueron excluidos del estudio, se procedió a destruir el material genético de los mismos.

9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	R2-1	R2-2	R3-1	R3-2	R4-1
Elaboración del anteproyecto	XXXX				
Dictamen por los comités de tesis y ética en investigación	XXXX	XXXX			
Captación de pacientes		XXXX	XXXX		
Entrenamiento en metodologías genéticas y análisis genético de las muestras				XXXX	
Concentración de datos y análisis de resultados				XXXX	
Elaboración de informe final y entrega de tesis				XXXX	XXXX

9. RESULTADOS

a. Variables sociodemográficas y clínicas de la muestra

La muestra consistió de 149 participantes con y sin antecedente de intento suicida, los cuales fueron en su mayoría mujeres (72.5% vs 27.5%), con una edad promedio de 36.8 ± 12.5 años. El promedio de años de escolaridad fue de 12.7 ± 3.4 . El 59.1% de los participantes no tenía pareja. (Tabla 1)

Tabla 1. Características sociodemográficas generales de la muestra

Variable		Total=149 n (%)
Género	Femenino	108 (72.5)
	Masculino	41 (27.5)
Edad (media \pm DE)		36.8 \pm 12.5
Estado civil	Con pareja	61 (40.9)
	Sin pareja	88 (59.1)
Ocupación	Hogar	45 (30.2)
	Estudiante	38 (25.5)
	Empleado	34 (22.8)
	Profesionista	19 (12.8)
	Ninguna	13 (8.7)
Escolaridad, años (media \pm DE)		12.7 \pm 3.4

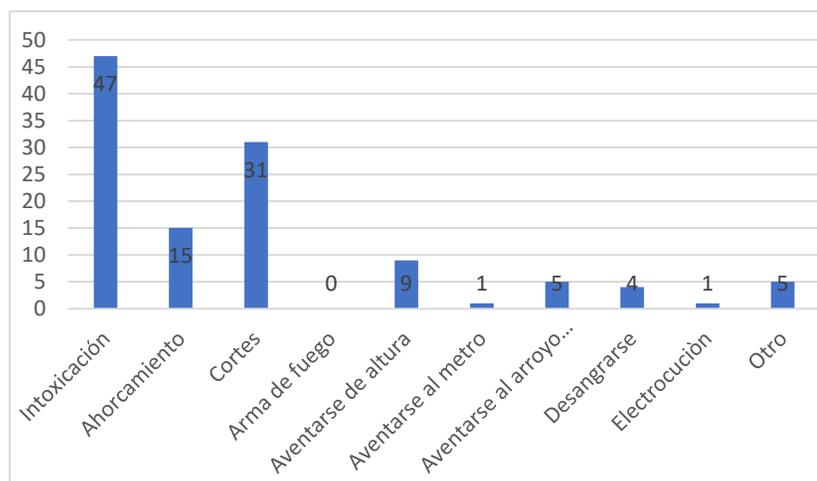
En cuanto a las características clínicas de la conducta suicida, se comparó a los grupos de participantes con intento suicida contra los participantes sin intento suicida por variables. En el análisis estadístico, por chi cuadrada, en cuanto al género no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles. En cuanto a la variable de edad de los participantes, por t de student, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre una edad menor entre los participantes y el antecedente de intento suicida. En cuanto al estado civil, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con antecedente de intento suicida y los que no lo tenían, siendo más frecuente el estado “sin pareja” en las personas con antecedente de intento suicida. Respecto a la ocupación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Por último, no se encontró una asociación significativa entre los años de escolaridad y el antecedente de intento suicida. (Tabla 2)

Tabla 2. Análisis de la relación entre las características sociodemográficas de la muestra y la conducta suicida

Variable		Con intento suicida n=79, (%)	Sin intento suicida n=70(%)	
Género	Femenino	62 (78)	46 (66)	$\chi^2 = 3.03$ $p = 0.06$
	Masculino	17 (22)	24 (34)	
Edad, años (media±DE)		31 ± 12	37 ± 12	t = 3.35 p = 0.001
Estado civil	Con pareja	26 (33)	35 (50)	$\chi^2 = 4.48$ p = 0.025
	Sin pareja	53 (67)	35 (50)	
Ocupación	Hogar	25 (32)	20 (29)	$\chi^2 = 2.18$ p = 0.701
	Estudiante	22 (28)	16 (23)	
	Empleado	15 (19)	19 (27)	
	Profesionista	9 (11)	10 (14)	
	Ninguna	8 (10)	5 (7)	
Escolaridad, años (media±DE)		12.9 ± 3.5	12.8 ± 3.3	t = 0.05 p = 0.955

El promedio del número de intentos suicidas a lo largo de la vida fue de 1.2 ± 1.8 , con 55.7% del total de participantes con antecedente de intento suicida reportan más de un intento suicida a lo largo de la vida. El método más frecuentemente reportado fue la intoxicación o envenenamiento (59.5%), seguido de los cortes (39.2%) (Gráfica 1). La edad promedio del primer intento suicida fue 11.6 ± 13.2 años.

Gráfica 1. Frecuencia de métodos de intento suicida



En la muestra se observaron antecedentes heredofamiliares de intento suicida no consumado en el 26.2% del total de participantes. La frecuencia fue mayor en hermanos, seguida de madre y padre. En relación al suicidio consumado, se observó este antecedente en el 12.8% del total de los participantes. Entre familiares de primer grado, el antecedente fue igual de frecuente en hermanos y padre/madre. Se comparó a los grupos de participantes con intento suicida contra los participantes sin intento suicida por variables. En el análisis estadístico, en cuanto al antecedente familiar de intento suicida no consumado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin intento suicida, ni tampoco en cuanto al parentesco. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al antecedente heredofamiliar de suicidios consumados entre participantes con y sin intento suicida. Se encontró que la mayor cantidad de antecedentes de intento suicida o suicidio consumado se encontraban en familiares que no son de primer grado. (Tabla 3)

Tabla 3. Análisis de la relación entre los antecedentes heredofamiliares de conducta suicida y conducta suicida en los participantes

Variable		Con intento suicida (n=79)	Sin intento suicida (n=70)	Total (149)	
Intento de suicidio	Si	21	18	39	$\chi^2 = 0.01$ p = 0.904
	No	58	52	110	
Parentesco	Madre/Padre	3	4	7	$\chi^2 = 0.43$ p = 0.933
	Hermanos	7	5	12	
	Hijos	1	1	2	
	Otros	11	10	21	
Suicidio consumado	Si	9	10	19	$\chi^2 = 0.62$ p = 0.43
	No	12	8	20	
Parentesco	Madre/Padre	1	1	2	$\chi^2 = 0.05$ p = 0.975
	Hermanos	1	1	2	
	Hijos	0	0	0	
	Otros	7	9	16	

En cuanto a comorbilidad con trastornos psiquiátricos en la muestra total, la más frecuentemente reportada fue el Trastorno Depresivo Mayor (72.8%), seguida de los Trastornos de Ansiedad (44.3%). La mayoría de los participantes (71.1%) reportó padecer más de un trastorno psiquiátrico. En cuanto a la comorbilidad médica no psiquiátrica, el 45% de los participantes reportó la presencia de alguna

comorbilidad, siendo la más frecuente la obesidad (16.1%), seguida de hipotiroidismo (12.1%). El 14.8% de los participantes reportó la presencia de más de una comorbilidad médica no psiquiátrica.

En relación al antecedente de conductas autolesivas, se encontró en el 47.7% del total de los participantes y en el 64.6% de los participantes con antecedente de intento suicida. La edad media de inicio de las autolesiones fue a los 8.4 ± 9.9 años.

b. Análisis de asociación genética entre el total de participantes vs controles sanos, entre casos vs controles sanos, y entre casos vs grupo “no suicidio”

La distribución de genotipos en la muestra de controles del polimorfismo rs1006737 se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=0.01$, $p=0.9025$).

En el análisis estadístico, mediante chi cuadrada, de las frecuencias de genotipos por regiones, respecto al total de la muestra vs sujetos sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa. En el análisis de las frecuencias de genotipos por regiones respecto a casos vs sujetos sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa, siendo el genotipo GG el más frecuente en los casos comparado con los sanos. Por último, en el análisis respecto a casos vs grupo “no suicidio”, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, se encontró una mayor frecuencia del genotipo GG en los pacientes con suicidio comparado con el grupo de no suicidio.

Por otro lado, al llevar a cabo el análisis por frecuencia alélica, respecto a la muestra total vs controles sanos, se encontró una diferencia significativa en la región estudiada, siendo el alelo G el más frecuente en los pacientes. (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs1006737 en el total de la muestra vs controles sanos, en casos vs controles y casos vs grupo “no suicidio”

Polimorfismo rs1006737	Frecuencias por genotipo			Frecuencia por alelos	
	GG	GA	AA	G	A
Total (149)	94 (0.63)	49 (0.33)	6 (0.04)	237 (0.8)	61 (0.2)
Control (98)	47 (0.48)	44 (0.45)	7 (0.07)	138(0.7)	58 (0.3)
$\chi^2= 5.71$ gl= 2 p= 0.05			$\chi^2= 5.31$ gl= 1 p= 0.02		
Suicidio (79)	53 (0.67)	23 (0.29)	3 (0.04)	129 (0.82)	29 (0.18)
Control (98)	47 (0.48)	44 (0.45)	7 (0.07)	138(0.7)	58 (0.3)
$\chi^2= 6.6$ gl= 2 p= 0.04			$\chi^2= 5.9$ gl= 1 p= 0.01		
Suicidio (79)	53 (0.67)	23 (0.29)	3 (0.04)	129 (0.82)	29 (0.18)
No suicidio (70)	41 (0.59)	26 (0.37)	3 (0.04)	108 (0.77)	32 (0.23)
$\chi^2= 1.17$ gl= 2 p= 0.55			$\chi^2= 0.92$ gl= 1 p= 0.33		

Se realizó análisis por portadores del alelo de riesgo “A”, sin encontrarse una asociación significativa entre los grupos. (Tabla 5)

Tabla 5. Análisis por portadores del alelo de riesgo en participantes con antecedente de intento de suicidio y participantes sin el antecedente

Grupo	Portadores de A	No portadores de A
Suicidio	26 (0.33)	53 (0.67)
No suicidio	29 (0.41)	41 (0.59)
$\chi^2= 1.15$ gl= 1 p=0.282		

c. Análisis del polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y las características clínicas en la muestra total de participantes

Se realizó un análisis mediante ANOVA de un factor entre los 3 genotipos del polimorfismo estudiado y las características clínicas en la muestra total de participantes. En él, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las calificaciones de los fenotipos de autocontrol (F=3.37, p=0.04), apertura a la experiencia (F=3.41, p=0.04) y neuroticismo (F=3.95, p=0.02) en los 3 genotipos, siendo mayores en aquellos genotipos que incluían en alelo G (siendo GG el más alto para autocontrol y neuroticismo, y GA para apertura a la experiencia). Esto parece indicar que calificaciones más altas para los 3 fenotipos antes mencionados se encuentran más asociados con los genotipos que incluyen el alelo G que con el genotipo puramente AA. Para el resto de los fenotipos las diferencias no

fueron significativas. Por otro lado, para saber si existía alguna asociación entre la portación del alelo de riesgo "A" del rs1006737 y las características clínicas, se realizó un análisis mediante prueba de T de student. En el análisis se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los fenotipos de autocontrol ($p=0.04$) y neuroticismo (0.01) entre los dos estados de portación, siendo mayor la media en el estado no portador de A, lo que indica que los fenotipos están más asociados con el estado no portador de A que con aquellos que sí portan el alelo A. Asimismo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el fenotipo de apertura a la experiencia ($p=0.05$) entre los estados de portación, siendo mayor la media en el estado portador del alelo A, lo que indica una mayor asociación de este fenotipo con aquellos individuos portadores del alelo A.

d. ***Análisis del polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y las características clínicas en la muestra de participantes con antecedente de conducta suicida***

Se realizó un análisis mediante ANOVA de un factor entre los genotipos del polimorfismo y las características clínicas en la muestra de participantes con antecedente de intento suicida. En él, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias para cada uno de los fenotipos. (Tabla 6)

Se realizó un análisis estadístico mediante prueba de t de student para saber si existía alguna asociación entre el ser portador del alelo A y las características clínicas en la misma muestra, sin encontrarse asociaciones estadísticamente significativas con alguno de los fenotipos.

Tabla 6. Análisis por ANOVA de un factor entre los genotipos del gen CACNA1C y las características clínicas en la muestra de los participantes con antecedente de conducta suicida

Característica clínica	GG (N=53) $\bar{X} \pm D.E$	GA (N=23) $\bar{X} \pm D.E$	AA (N= 3) $\bar{X} \pm D.E$	F	P
CUESTIONARIO DE IMPULSIVIDAD DE BARRAT					
Impulsividad total	61.8 ± 14.2	64.3 ± 16.3	59 ± 5.3	0.32	0.72
Atención	8.6 ± 3.4	8.4 ± 3.7	7.7 ± 0.6	0.12	0.89
Impulsividad Motora	15.1 ± 4.6	16.8 ± 4.7	16.3 ± 4.04	1.2	0.32
Autocontrol	13 ± 3.9	12.9 ± 4.9	11 ± 2.6	0.33	0.72
Complejidad cognitiva	11.5 ± 4.4	12.3 ± 4.3	9.7 ± 3.1	0.63	0.54
Perseverancia	7.8 ± 3	7.9 ± 3.04	8.3 ± 1.5	0.07	0.93
Inestabilidad cognitiva	5.9 ± 2.6	6 ± 2.4	6 ± 1.7	0.02	0.98
CUESTIONARIO DE AGRESIVIDAD DE BUSS PERRY					
Hostilidad	0.66 ± 0.13	0.69 ± 0.18	0.71 ± 0.06	0.68	0.51
Ira	0.65 ± 0.17	0.72 ± 0.19	0.64 ± 0.21	0.51	0.60
Agresividad física	0.52 ± 0.18	0.58 ± 0.22	0.66 ± 0.19	1.47	0.24
Agresividad verbal	0.59 ± 0.17	0.60 ± 0.2	0.65 ± 0.13	0.15	0.86
NEO-FFI					
Apertura a la experiencia	47.4 ± 13.5	53.4 ± 13.6	42.7 ± 7.4	1.92	0.15
Neuroticismo	74.4 ± 9.7	71.3 ± 12.9	70.7 ± 2.1	0.76	0.47
Extraversión	26.8 ± 14.6	24.4 ± 16.1	29.3 ± 13.1	0.27	0.76
Responsabilidad	35.9 ± 12.4	35.1 ± 12.7	41.7 ± 14.8	0.36	0.70
Afabilidad	37.6 ± 12.7	35.6 ± 12.8	38 ± 13.9	0.21	0.81

e. Análisis del polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y las características clínicas en la muestra de participantes sin antecedente de conducta suicida

Se hizo un análisis mediante ANOVA de un factor entre los 3 genotipos y las calificaciones de los fenotipos clínicos en la muestra de participantes sin antecedente de intento suicida. En él, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las calificaciones los fenotipos de impulsividad motora, autocontrol, y extraversión para cada genotipo. (Tabla 7). Se puede observar entonces una mayor calificación en la impulsividad motora asociada con el genotipo GG, al igual que el autocontrol. Por el contrario, en el fenotipo de extraversión, la asociación fue con el genotipo GA, observándose mayores puntajes comparado con los otros genotipos. Para el resto de los fenotipos las diferencias no fueron significativas entre los genotipos.

Tabla 7. Análisis por ANOVA de un factor entre los genotipos del gen CACNA1C y las características clínicas en la muestra de los participantes sin antecedente de conducta suicida

Característica clínica	GG (N=41) $\bar{X} \pm D.E$	GA (N=26) $\bar{X} \pm D.E$	AA (N= 3) $\bar{X} \pm D.E$	F	P
Impulsividad total	58.3 ± 16	50.8 ± 18.1	41.7 ± 10.7	2.58	0.08
Atención	7.9 ± 3.6	7.4 ± 3.5	6.3 ± 2.3	0.40	0.67
Impulsividad Motora	14.3 ± 4.4	11.5 ± 4.9	10.7 ± 3.2	3.52	0.04
Autocontrol	12.6 ± 4.4	10.4 ± 4.6	6.3 ± 4.2	3.90	0.03
Complejidad cognitiva	10.02 ± 4.4	8.7 ± 4.8	7 ± 4	1.12	0.33
Perseverancia	7.9 ± 2.8	7.2 ± 3.7	5 ± 3.5	1.36	0.26
Inestabilidad cognitiva	5.7 ± 2.6	5.7 ± 2.3	6.3 ± 4.6	0.1	0.91
Hostilidad	0.64 ± 0.13	0.57 ± 0.17	0.51 ± 0.16	2.70	0.07
Ira	0.60 ± 0.16	0.55 ± 0.18	0.50 ± 0.32	1.01	0.37
Agresividad física	0.52 ± 0.20	0.44 ± 0.20	0.55 ± 0.32	1.18	0.32
Agresividad verbal	0.61 ± 0.15	0.58 ± 0.15	0.55 ± 0.26	0.38	0.68
Apertura a la experiencia	46.5 ± 12.3	50.9 ± 9	43 ± 2.7	1.6	0.20
Neuroticismo	69 ± 11	62 ± 12.7	67.3 ± 1.5	2.96	0.06
Extraversión	25 ± 16.4	37.1 ± 14.5	33.3 ± 9.3	4.86	0.01
Responsabilidad	38.3 ± 12.6	43.5 ± 11.03	40 ± 10.5	1.50	0.23
Afabilidad	35 ± 13.1	41 ± 14.3	33.3 ± 8.1	1.76	0.18

Por otro lado, en cuanto a la asociación de estado de portación del alelo de riesgo a los diferentes fenotipos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los fenotipos de impulsividad motora, autocontrol, hostilidad, neuroticismo y extraversión (Tabla 8). Los primeros 4 fenotipos están más significativamente asociados con el estado de “no portador de A”, mientras que para extraversión la asociación es más significativa en portadores de A.

Tabla 8. Análisis de la prueba t de student entre portadores del alelo de riesgo “A” y características clínicas en la muestra de participantes sin antecedentes de conducta suicida

Característica clínica	No portador de A (n= 41) $\bar{X} \pm D.E$	Portador de A (n= 29) $\bar{X} \pm D.E$	T de student	Valor de p
Impulsividad total	58.3 ± 16	49.9 ± 17.6	2.05	0.45
Atención	7.9 ± 3.6	7.2 ± 3.4	0.77	0.44
Impulsividad Motora	14.3 ± 4.4	11.4 ± 4.7	2.62	0.01
Autocontrol	12.6 ± 4.4	10 ± 4.6	2.32	0.02
Complejidad cognitiva	10 ± 4.4	8.5 ± 4.7	1.37	0.17
Perseverancia	7.9 ± 2.8	7 ± 3.7	1.17	0.25
Inestabilidad cognitiva	5.7 ± 2.6	5.8 ± 2.5	-0.16	0.87
Hostilidad	0.64 ± 0.13	0.56 ± 0.16	2.18	0.03
Ira	0.60 ± 0.16	0.55 ± 0.20	1.34	0.18
Agresividad física	0.52 ± 0.20	0.45 ± 0.21	1.28	0.21
Agresividad verbal	0.61 ± 0.15	0.58 ± 0.16	0.80	0.43
Apertura a la experiencia	46.5 ± 12.3	50.1 ± 8.9	-1.35	0.18
Neuroticismo	69 ± 11.1	62.5 ± 12.1	2.28	0.03
Extraversión	25.1 ± 16.4	36.7 ± 14	-3.2	0.002
Responsabilidad	38.3 ± 12.6	43.2 ± 10.9	-1.67	0.1
Afabilidad	35 ± 13.1	40.3 ± 13.9	-1.62	0.11

f. Comparación de fenotipos entre las muestras de participantes con antecedente de conducta suicida y participantes sin antecedente de conducta suicida

Se comparó a los grupos con y sin antecedente de conducta suicida y se hizo un análisis estadístico de las diferencias en los fenotipos mediante la prueba de t de student, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa en los fenotipos de impulsividad (en el puntaje total), impulsividad motora, complejidad cognitiva, hostilidad, ira, neuroticismo y responsabilidad. La asociación con los fenotipos de impulsividad, impulsividad motora, complejidad cognitiva, hostilidad, ira y neuroticismo es mayor con la muestra de participantes con antecedente de conducta suicida, mientras que la

asociación con el fenotipo de responsabilidad es mayor en la muestra de participantes sin el antecedente de conducta suicida (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis de la prueba t de student entre las muestras de participantes con y sin antecedente de conducta suicida

Característica clínica	Suicidio (n= 79) $\bar{X} \pm D.E$	No suicidio (n= 70) $\bar{X} \pm D.E$	T de student	Valor de p
Impulsividad total	62.4 ± 14.6	54.8 ± 17.1	2.904	0.004
Atención	8.5 ± 3.4	7.2 ± 3.4	1.57	0.12
Impulsividad Motora	15.6 ± 4.6	13.1 ± 4.7	3.314	0.001
Autocontrol	12.9 ± 4.1	11.5 ± 4.7	1.946	0.054
Complejidad cognitiva	11.7 ± 4.3	9.4 ± 4.6	3.148	0.002
Perseverancia	7.8 ± 2.9	7.5 ± 3.2	0.59	0.56
Inestabilidad cognitiva	5.9 ± 2.5	5.7 ± 2.5	0.45	0.65
Hostilidad	0.67 ± 0.14	0.61 ± 0.15	2.485	0.014
Ira	0.70 ± 0.17	0.58 ± 0.18	4.023	<0.0001
Agresividad física	0.54 ± 0.19	0.49 ± 0.21	1.501	0.135
Agresividad verbal	0.60 ± 0.17	0.60 ± 0.16	0.006	0.99
Apertura a la experiencia	49 ± 13.6	48 ± 11.1	0.503	0.62
Neuroticismo	73.3 ± 10.6	63.3 ± 11.8	3.799	<0.0001
Extraversión	26.2 ± 14.9	29.9 ± 16.4	-1.425	0.156
Responsabilidad	35.9 ± 12.5	40.3 ± 12.1	-2.20	0.03
Afabilidad	37.1 ± 12.7	37.2 ± 13.6	-0.05	0.96

Se hizo esta misma prueba solamente a portadores del alelo de riesgo A, con y sin antecedente de conducta suicida, obteniéndose resultados similares a los antes mencionados. Sin embargo, dado el tamaño pequeño de dichas muestras los hallazgos no son significativos y probablemente solamente reflejen la tendencia de la población estudiada.

11. DISCUSIÓN

La conducta suicida es un fenómeno clínicamente complejo, en cuya etiología existe un componente genético poco estudiado y comprendido. La mayor parte de la etiología del suicidio se atribuye al medio ambiente. Sin embargo, se ha encontrado en estudios de gemelos que la ideación suicida tiene una heredabilidad del 43%, y los intentos suicidas varían según la literatura entre el 44 y 48%²³.

Se ha reportado que la prevalencia de la conducta suicida es mayor en mujeres que en hombres, siendo de aproximadamente 3 a 1, aunque algunos estudios reportan una prevalencia general de ideación suicida de 2.2% en mujeres vs 1.6% en hombres^{24,25}. Dichos hallazgos son concordantes con los de este estudio, encontrándose que de la muestra total de pacientes con el antecedente de conducta suicida, el 78.5% fueron mujeres. Asimismo, mientras que más del 60% de las mujeres de la muestra total del estudio reportaron antecedente de conducta suicida, el porcentaje de dicho reporte fue menor en hombres, con aproximadamente el 40% reportando el mismo antecedente. Asimismo, se ha reportado que la conducta suicida es más frecuente en individuos divorciados, separados o viudos; en aquellos que perciben un mayor estrés financiero, y con menor grado de escolaridad²⁴. En esta investigación se observó que el antecedente se presentaba con mayor frecuencia en personas que reportaron no tener pareja, sin embargo, no se observó una mayor frecuencia en personas desempleadas, ni tampoco diferencias significativas en cuanto al nivel de escolaridad.

En cuanto a los métodos utilizados, se ha reportado que éstos varían en función de distintas variables como el sexo, país y nivel socioeconómico. Sin embargo, entre los 3 más frecuentes se encuentran el ahorcamiento (más frecuente en hombres), intoxicación (más frecuente en mujeres y zonas rurales), y uso de armas de fuego²⁶. En este estudio, el método más frecuentemente reportado fue la intoxicación, lo cual es concordante con una población predominantemente femenina. Por otro lado, se ha reportado que el predictor más importante de conducta suicida futura es el antecedente de conducta suicida previa²⁷. En esta investigación, el 57% de los participantes reportó historia de más de un intento suicida. La mayoría de los pacientes con antecedente de intento suicida reportó diagnóstico de trastorno depresivo mayor o de algún trastorno de ansiedad. En la literatura, estos dos trastornos son los más frecuentemente asociados a la conducta suicida³.

Por otro lado, hasta nuestro conocimiento este es el primer estudio que busca una asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen *CACNA1C* y conducta suicida. Estudios recientes han realizado análisis de asociación entre la conducta suicida y distintos polimorfismos de genes, entre ellos el polimorfismo rs4765905 del gen *CACNA1C*⁽²⁸⁾. Sin embargo, no se estudió el polimorfismo del presente estudio y tampoco

se encontró una asociación significativa con dicho polimorfismo, aunque sí se ha encontrado que la metilación en diferentes regiones del gen se asocia a actividad anormal de regiones como el tálamo, a su vez asociado a la génesis de la conducta suicida^{28,29}. El polimorfismo rs1006737 se ha asociado a trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor y la esquizofrenia^(14,17). Específicamente un estudio realizado por Green y cols. (2010) asociaron el alelo A de este polimorfismo con un mayor riesgo de padecer trastorno bipolar y de presentar episodios depresivos dentro del mismo. Sin embargo, este hallazgo no ha sido consistente³⁰. Se consideró en este estudio el alelo A como el de riesgo, pero no se encontró una asociación significativa con el antecedente de conducta suicida. Por el contrario, se encontró una diferencia significativa de la frecuencia de genotipos entre aquellos con antecedente de suicidio y personas sanas, y se observó que aquellos individuos portadores de un alelo G, ya fuera homocigoto o heterocigoto, reportaban con mayor frecuencia el antecedente de conducta suicida. Dicho alelo se reportó de igual manera con más frecuencia en la población con antecedente de suicidio que en la población sana. Así pues, de acuerdo a los resultados el alelo G podría llegar a considerarse un factor asociado a la conducta suicida en población mexicana. Sin embargo, dicha inferencia debe ser tomada con cautela dado el tamaño limitado de la muestra. Este hallazgo se deberá corroborar en estudios posteriores con una muestra más amplia.

En el análisis del polimorfismo y su correlación con los fenotipos clínicos establecidos en cada una de las 3 escalas en la población total de participantes, se observó una asociación mayor entre los fenotipos de autocontrol y neuroticismo y aquellos genotipos que portaban al menos un alelo G, hallazgo que se repitió en el análisis por portación, asociándose éstos a no portadores del alelo A. Como se mencionó previamente, está reportado que el alelo A es el de riesgo para otras patologías³⁰. Sin embargo, con estos hallazgos se podría hipotetizar que en el caso de la conducta suicida, el alelo G es el que confiere un mayor riesgo. Sin embargo, al realizar los mismos análisis sólo en la muestra de pacientes con antecedente de conducta suicida, los puntajes en los fenotipos de neuroticismo y autocontrol fueron más altos en aquellos con genotipos GG o GA, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa con respecto a aquellos con genotipo AA, y en el análisis por portadores, aunque de igual forma las calificaciones fueron más altas, no hubo una diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, al hacer los análisis por genotipos en la muestra de pacientes sin el antecedente de conducta suicida, se encontró que los fenotipos de impulsividad motora y autocontrol se asociaban más al genotipo GG, pero al llevar a cabo el análisis por portadores, estos fenotipos, además de hostilidad y neuroticismo, se encontraron asociados al estado no portador de A en mayor medida que los sí portadores. Por otro lado, el fenotipo de extraversión tuvo una mayor asociación con aquellos portadores

del alelo A. En la literatura se ha reportado que la conducta suicida se suele asociar a niveles elevados de impulsividad y agresividad⁽³¹⁻³³⁾, así como a niveles elevados de neuroticismo y bajos de extraversión³⁴⁻³⁶. Específicamente en cuanto a neuroticismo y extraversión, se ha estudiado que por sí solos no tienen tanto peso sobre el riesgo de incurrir en conducta suicida como cuando se presentan en conjunto (es decir, personas con pobre tolerancia al malestar y que están socialmente desconectadas³⁸. Hasta nuestro conocimiento, no se ha encontrado una asociación entre el gen estudiado y los rasgos de personalidad que se evaluaron en esta investigación. Es interesante que dichos fenotipos se hayan encontrado más en la muestra de pacientes sin antecedente de conducta suicida. Esto se puede deber a varios factores. En primer lugar, existe la posibilidad de que hubo errores al reportar conducta suicida, que a su vez se puede deber a factores como el no entender el concepto de conducta suicida a pesar de que éste se explicaba a los participantes. En segundo lugar, puede ser que las personas que reportaron dichos factores aún no hayan presentado conducta suicida, pero al tener puntajes elevados para dichos fenotipos y portar al mismo tiempo el alelo G, se encuentren en riesgo para presentarla. Por último, se puede deber, nuevamente, al tamaño limitado de la muestra. Es probable que con una muestra más amplia, la población de pacientes con antecedente de intento suicida portadores del alelo G aumente, y que en ésta se pueda observar nuevamente niveles elevados de impulsividad, agresividad y neuroticismo, y bajos niveles de extraversión.

Por último, en la comparación de los fenotipos entre la muestra de participantes con antecedente de conducta suicida y la de participantes sin conducta suicida, se observó una diferencia significativa en los puntajes de los fenotipos de impulsividad (en la calificación total), impulsividad motora, complejidad cognitiva, hostilidad, ira, neuroticismo y extraversión entre las muestras. Todas las calificaciones de los fenotipos antes mencionados fueron más altas en la muestra de participantes sin antecedentes de conducta suicida, a excepción de extraversión que fue más alto en los pacientes sin antecedentes de conducta suicida, por lo que altos niveles de extraversión se pueden considerar como un protector. Así pues, se corroboraron los hallazgos de la literatura respecto a los rasgos de personalidad en personas con conducta suicida³¹⁻³⁷.

12. CONCLUSIONES

- No se encontraron asociaciones significativas entre el polimorfismo rs1006737 del gen CACNA1C y la conducta suicida.
- Dada la asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de conducta suicida y los fenotipos de impulsividad, agresividad (en las subescalas de hostilidad e ira) y neuroticismo, éstos se pueden considerar fenotipos de riesgo. Asimismo, niveles altos de extraversión se asociaron con la ausencia de dicho antecedente, por lo que éste se puede considerar un fenotipo protector.
- El alelo G se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con antecedente de conducta suicida, en comparación con personas del grupo control.
- Los portadores del alelo G presentan puntajes más altos para neuroticismo y bajo autocontrol.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patrick W, O'Carroll: Beyond the Tower of Babel: A Nomenclature for Suicidology. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 1999; 26:237-252.
2. World Health Organization, 2015. <http://www.who.int/topics/suicide/en/>
3. Turecki, G, Brent, D. *Suicide and Suicidal Behaviour*. The Lancet, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2)
4. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España. 2011.
5. Jiménez A, González-Forteza C: *Veinticinco años de investigaciones epidemiológicas y psicosociales del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente*. *Salud Mental* 2003; 26:35-46.
6. INEGI, 2011.
7. Jacobs, D, et al. *Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Patients with Suicidal Behaviors*. American Psychiatric Association, 2010.
8. Giegling, I, et al. *Personality and attempted suicide. Analysis of anger, aggression and impulsivity*.
9. Brezo, J, et al. *Personality traits as correlates of suicidal ideation, suicide attempts, and suicide completions: a systematic review*. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 180–206.
10. Ammerman, B, et al. *Suicide and violent behavior: The role of anger, emotion dysregulation and impulsivity*.
11. Bondy, B, et al. *Genetics of suicide*. *Molecular Psychiatry* 2006; 11: 336-351.
12. Dwivedi, Y. *The Neurobiological Basis of Suicide*. CRC Press 2012.
13. Bhat, S, et al. *CACNA1C (Ca_v1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease*. *Progress in Neurobiology*
14. Gargus, J. *Ion Candidate Functional Genes in Multigenic Neuropsychiatric Disease*. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 177-185.
15. Dietsche, B, et al. *The impact of a CACNA1C gene polymorphism on learning and hippocampal formation in healthy individuals: A diffusion tensor imaging study*. *Neuroimage* 2014; 89: 256-261.
16. Backes, H, et al. *Genetic variation in CACNA1C affects neural processing in major depression*. *Journal of Psychiatric Research* 2014; 53: 38 – 46.
17. Francke, B, et al. *Genetic Variation in CACNA1C, a Gene Associated with Bipolar Disorder, Influences Brainstem Rather than Gray Matter Volume in Healthy Individuals*. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 586-588.

18. Pasparakis, E, et al. *The effects of the CACNA1C rs1006737 A/G on affective startle modulation in healthy males*. *European Psychiatry* 2015; 30: 492 – 498.
19. Ortiz F, et al. Replicabilidad del Modelo Factorial de los 5 Grandes y la Asertividad en México. *Revista Electrónica de Psicología de Iztacala* 2006;9:126--52.
20. Monahan J SH, ed. *Violence and mental disorder: developments in risk assessment*. Chicago: The University of Chicago Press; 1994.
21. Oquendo M, Baca-García E, Graver R, Morales M. Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS- 11). *Eur J Psychiatry*. 2001;15:147-55.
22. Buss, A.H. y Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63, 452-459.
23. Pedersen, N.L., et al. Genetic influences on suicide and nonfatal suicidal behavior: Twin study findings. *European Psychiatry*, 2010;25, 264–267.
24. Sathyadas, P, et al. Prevalence of depression and past suicide attempt in primary care. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017;27, 48-52.
25. Borges, G, et al. Twelve Month Prevalence of and Risk Factors for Suicide Attempts in the WHO World Mental Health Surveys. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010, 71(12): 1617-1618.
26. Weiss, V.A. et al. Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008. 86(9), 726-732.
27. Parra Uribe, I, et al. Attempted and completed suicide: Not what we expected? *Journal of Affective Disorders*. 2013, 150, 840-846.
28. Finseth, P.I., et al. Association analysis between suicidal behavior and candidate genes of bipolar disorder and schizophrenia. 2014, 163: 110-114.
29. Yong-Kim, J., et al. A pilot study of differential brain activation to suicidal means and DNA methylation of CACNA1C gene in suicidal attempt patients. *Psychiatry Research*. 2017, 255: 42-48
30. Green E, Grozeva D, Jones I, Kirov G, et al. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of current mayor depression an of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010; 15:1010-1022.
31. Soloff, P., et al. Impulsivity, aggression and brain structure in high and low lethality suicide attempters with borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2014, 222: 131-139.
32. Giegling, I., et al. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *Journal of Affective Disorders*. 2006, 96: 75-81.

33. Perroud, N., et al. Impulsivity, aggression and suicidal behavior in unipolar and bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2011, 134: 111-118.
34. O'Connor, R., Nock, M. The psychology of suicidal behavior. *The Lancet*. 2014, 1: 73-85.
35. Lajunen, T. Social indicators as indexes of neuroticism and extraversion. *Personality and Individual Differences*. 2004, 37: 1543-1550.
36. Roy, A. Family history of suicide and neuroticism: a preliminary study. *Psychiatry Research*. 2002, 110: 87-90.
37. Lee, K., et al. Temperament and Character Profile of College Students who have Suicidal Ideas or have Attempted Suicide (Accepted Manuscript). *Journal of Affective Disorders*, 2017.
38. Fang L, Heisel MJ, Duberstein PR, Zhang J. Combined effects of neuroticism and extraversion: findings from a matched case control study of suicide in rural China. *J Nerv Ment Dis* 2012; 200: 598–602.
39. Sokolowski, et al. An overview of the neurobiology of suicidal behaviors as one meta system. *Molecular Psychiatry*, 2014. 1-16.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Estudio de asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen *CACNA1C* y la conducta suicida: análisis de fenotipos alternativos.

Por este medio se le invita a participar en un estudio de investigación, antes de decidir si acepta o no participar, le solicito atentamente que lea con detenimiento la siguiente información.

Existen estudios que han determinado de qué manera los rasgos de la personalidad de un individuo influyen en la conducta suicida. Asimismo, otros estudios han revelado que existen genes que guardan relación con las conductas suicidas y que aumentan el riesgo de llevarlas a cabo. Sin embargo, hasta la fecha no se sabe con certeza cuáles son todos los genes involucrados, y tampoco se conoce con certeza si estos mismos genes guardan alguna relación con los rasgos de personalidad de cada persona. Comprender más acerca de los factores asociados al origen de la conducta suicida podrá ayudar en un futuro a mejorar su manejo.

¿De qué forma participaré?

Se me realizará una entrevista psiquiátrica en donde se me aplicarán tres cuestionarios, tomando aproximadamente 1 hora de mi tiempo. Dichos cuestionarios son: la Escala de Impulsividad de Barratt (un cuestionario de 30 preguntas de autoreporte que mide impulsividad), el Cuestionario de Agresividad de Buss y Perry (un cuestionario de autoreporte que mide 4 dimensiones de agresividad: física, verbal, enojo y hostilidad), y el Inventario de Personalidad NEO Revisado (un cuestionario de autoreporte que evalúa las 5 dimensiones principales de la personalidad – neuroticismo, extraversión, amabilidad, apertura y responsabilidad). Proporcionaré una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml (una cucharada sopera) por medio de un piquete en mi antebrazo para el análisis genético. Además, autorizo al investigador a corroborar la información obtenida a través de mi expediente clínico.

¿Cuáles son los riesgos por mi participación en el estudio?

El riesgo que tiene al ser tomadas las muestras de sangre, es el de un leve dolor agudo y pasajero por el piquete y en raras ocasiones un pequeño moretón que sana en cuestión de días. Se me asegura además que los utensilios empleados para la toma de la sangre son nuevos y estériles. Del mismo modo, durante la entrevista psiquiátrica es posible que se toquen temas sensibles, por lo que en caso de necesitarlo, recibiré atención por parte del investigador principal. En caso de que se detecte a través de la entrevista, que hay un riesgo para mi vida, se me referirá al servicio de APC de esta institución. El costo para pacientes de primera vez es de \$71.00, y para pacientes subsecuentes el costo de la consulta varía dependiendo del nivel socioeconómico que se me haya asignado, desde \$47.00 a \$778.00. Yo solventaré el costo de esta consulta.

¿Cuáles son mis derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar no afectará de ninguna manera la calidad de la atención médica que recibo en esta institución. Mi participación tiene como beneficio para mi el poder conocer los resultados de las pruebas de personalidad que se me realicen, y contribuirá en el estudio de los genes y características clínicas asociados con la conducta suicida.

¿Mi participación en el estudio implica algún gasto adicional?

La entrevista ni el análisis genético tendrán costo para mí.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Además, para salvaguardar mi anonimato a mis datos y muestra, se me asignará un código numérico, de tal manera que será imposible mi identificación, sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente. La información que brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio.

Contacto:

Si tiene alguna pregunta, puede contactar al investigador: Dr. Santiago Piana Díaz, tel.4160-5073 o 5075.

Consentimiento y firmas:

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y este ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además, entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir.

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico dentro de esta Institución. Soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento que lo desee, sin que se vea afectada la atención médica que recibo en esta institución. Asimismo, mi muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que yo lo solicite. La custodia de este material estará a cargo de la Dra. Beatriz Camarena en el departamento de Genética de esta Institución.

Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.

Estoy de acuerdo en que el investigador pueda consultar mi expediente clínico:

Si No

Nombre y firma del Participante.

Fecha

Nombre y firma del investigador.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1

Fecha:

Nombre y firma del Testigo 2.

Fecha:

**C A R T A D E C O N S E N T I M I E N T O I N F O R M A D O
P A R A E L R E S G U A R D O D E M U E S T R A S
B I O L Ó G I C A S**

Proyecto: Estudio de asociación entre el polimorfismo rs1006737 del gen *CACNA1C* y la conducta suicida: análisis de fenotipos alternativos.

Usted aceptó participar en el presente estudio que tiene como objetivo investigar si el gen *CACNA1C* se encuentra relacionado con la conducta suicida. Sin embargo, existen otros genes que también podrían estar involucrados en su desarrollo. De tal manera, se le invita a que su muestra sea almacenada por 5 años en el departamento de Genética, bajo el resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín en el departamento de Farmacogenética, para que en un futuro sean analizados otros genes que en este momento no están disponibles en el laboratorio.

Asimismo, su muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que lo solicite, sin que se vea afectada la atención médica que reciba en esta institución.

Su muestra será manejada por medio de códigos numéricos que hacen imposible su identificación. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en formatos que solo serán consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor comuníquese con el Investigador principal, el Dr. Santiago Piana Díaz al número telefónico 4160-5073 o 5075, en horarios regulares de trabajo.

Estoy de acuerdo en que el material genético sea almacenado en el departamento de genética para futuros estudios, relacionados con los objetivos de esta investigación:

Sí No

Firma del participante: _____ Fecha _____

CUESTIONARIO (AQ) DE BUSS Y PERRY

INSTRUCCIONES: A continuación encontrará una serie de preguntas; señale SÓLO UNA de las cinco opciones que aparecen en el extremo derecho de cada pregunta. Sus respuestas serán totalmente ANÓNIMAS. Por favor seleccione la opción que mejor explique su forma de comportarse. Se le pide sinceridad a la hora de responder.

PREGUNTA	1. Completa- mente falso para mí.	2. Bastante falso para mí.	3. Ni verdadero ni falso para mí.	4. Bastante verdadero para mí.	5. Completa- mente verdadero para mí.
1. De vez en cuando no puedo controlar el impulso de golpear a otra persona					
2. Cuando no estoy de acuerdo con mis amigos, discuto abiertamente con ellos					
3. Me enfado rápidamente, pero se me pasa enseguida					
4. A veces soy bastante envidioso					
5. Si se me provoca lo suficiente, puedo golpear a otra persona					
6. A menudo no estoy de acuerdo con la gente					
7. Cuando estoy frustrado, muestro el enfado que tengo					
8. En ocasiones siento que la vida me ha tratado injustamente					
9. Si alguien me golpea, le respondo golpeándole también					
10. Cuando la gente me molesta, discuto con ellos					
11. Algunas veces me siento tan enfadado como si estuviera a punto de estallar					
12. Parece que siempre son otros los que consiguen las oportunidades					
13. Me suelo implicar en las peleas algo más de lo normal					
14. Cuando la gente no está de acuerdo conmigo, no puedo evitar discutir con ellos					
15. Soy una persona apacible					
16. Me pregunto por qué algunas veces me siento tan resentido por algunas cosas					
17. Si tengo que recurrir a la violencia para proteger mis derechos, lo hago					
18. Mis amigos dicen que discuto mucho					
19. Algunos de mis amigos piensan que soy una persona impulsiva					
20. Sé que mis «amigos» me critican a mis espaldas					
21. Hay gente que me incita hasta tal punto que llegamos a pegarnos					
22. Algunas veces pierdo los estribos sin razón					
23. Desconfío de desconocidos demasiado amigables					
24. No encuentro ninguna buena razón para pegar a una persona					
25. Tengo dificultades para controlar mi genio					
26. Algunas ocasiones siento que la gente se está riendo de mí a mis espaldas					
27. He amenazado a gente que conozco					
28. Cuando la gente se muestra especialmente amigable, me pregunto qué querrán					
29. He llegado a estar tan furioso que rompía cosas					

Inventario de Personalidad Reducido de Cinco Factores (NEO-FFI).

Paul T. Costa y Robert McCrae

Instrucciones: Este cuestionario consta de 60 afirmaciones en referencia a su forma de ser o comportarse. Por favor, lea cada frase con atención. Debe indicar con un tache su grado de acuerdo con cada pregunta (sólo una respuesta por pregunta). No hay respuestas correctas ni incorrectas, y no se necesita ser un experto para contestar este cuestionario. Conteste de forma sincera y exprese sus opiniones de la manera más precisa posible. No hay tiempo límite, pero intente trabajar lo más deprisa posible. No se entretenga demasiado en la respuesta. No deje NINGUNA respuesta en blanco.

PREGUNTA	1. En total desacuerdo	2. Desacuerdo	3. Neutral	4. De acuerdo	5. Totalmente de acuerdo
1. A menudo me siento inferior a los demás					
2. Soy una persona alegre y animosa					
3. A veces, cuando leo poesía o contemplo una obra de arte, siento una profunda emoción o excitación					
4. Tiendo a pensar lo mejor de la gente					
5. Parece que nunca soy capaz de organizarme					
6. Rara vez me siento con miedo o ansioso					
7. Disfruto mucho hablando con la gente					
8. La poesía tiene poco o ningún efecto sobre mí					
9. A veces intimidado o adulo a la gente para que haga lo que yo quiero					
10. Tengo unos objetivos claros y me esfuerzo por alcanzarlos de forma ordenada					
11. A veces me vienen a la mente pensamientos aterradores					
12. Disfruto en las fiestas en las que hay mucha gente					
13. Tengo una gran variedad de intereses intelectuales					
14. A veces consigo con artimañas que la gente haga lo que yo quiero					
15. Trabajo mucho para conseguir mis metas					
16. A veces me parece que no valgo absolutamente nada					
17. No me considero especialmente alegre					
18. Me despiertan la curiosidad las formas que encuentro en el arte y la naturaleza					
19. Si alguien empieza a pelearse conmigo, yo también estoy dispuesto a pelear					
20. Tengo mucha autodisciplina					
21. A veces las cosas me parecen demasiado sombrías y sin esperanza					
22. Me gusta tener mucha gente alrededor					
23. Encuentro aburridas las discusiones filosóficas					
24. Cuando me han ofendido, lo que intento es perdonar y olvidar					
25. Antes de emprender una acción, siempre considero sus consecuencias					
26. Cuando estoy bajo una fuente de estrés, a veces siento que me voy a desmoronar					
27. No soy tan vivo ni tan animado como otras personas					
28. Tengo mucha fantasía					

PREGUNTA	1. En total desacuerdo	2. Desacuerdo	3. Neutral	4. De acuerdo	5. Totalmente de acuerdo
29. Mi primera reacción es confiar en la gente					
30. Trato de hacer mis tareas con cuidado, para que no haya que hacerlas otra vez					
31. A menudo me siento tenso e inquieto					
32. Soy una persona muy activa					
33. Me gusta concentrarme en un ensueño o fantasía, y dejándolo crecer y desarrollarse, explorar todas sus posibilidades					
34. Algunas personas piensan de mí que soy frío y calculador					
35. Me esfuerzo por llegar a la perfección en todo lo que hago					
36. A veces me he sentido amargado y resentido					
37. En reuniones, por lo general prefiero que hablen otros					
38. Tengo poco interés en andar pensando sobre la naturaleza del universo o la condición humana					
39. Tengo mucha fe en la naturaleza humana					
40. Soy eficiente y eficaz en mi trabajo					
41. Soy bastante estable emocionalmente					
42. Huyo de las multitudes					
43. A veces pierdo el interés cuando la gente habla de cuestiones muy abstractas o teóricas					
44. Trato de ser humilde					
45. Soy una persona productiva, que siempre termina su trabajo					
46. Rara vez estoy triste o deprimido					
47. A veces reboso felicidad					
48. Experimento una gran cantidad de emociones o sentimientos					
49. Creo que la mayoría de la gente con la que trato es honrada y fidedigna					
50. En ocasiones primero actúo y luego pienso					
51. A veces hago las cosas impulsivamente y luego me arrepiento					
52. Me gusta estar donde está la acción					
53. Con frecuencia pruebo comidas nuevas o de otros países					
54. Puedo ser sarcástico y mordaz de ser necesario					
55. Hay tantas pequeñas cosas que hacer que a veces lo que hago es no atender a ninguna					
56. Es difícil que yo pierda los estribos					
57. No me gusta mucho charlar con la gente					
58. Rara vez experimento emociones fuertes					
59. Los mendigos no me inspiran simpatía					
60. Muchas veces no preparo de antemano lo que tengo que hacer					

Escala de Impulsividad de Barratt

INSTRUCCIONES: Las personas son diferentes en cuanto a la forma en que se comportan y piensan en distintas situaciones. Ésta es una prueba para medir algunas de las formas en que usted actúa y piensa. No se detenga demasiado tiempo en ninguna de las oraciones. Responda rápida y honestamente. Lea cada oración y marque la opción que mejor represente su forma de ser.

PREGUNTA	0. Raramente o nunca	1. Ocasional mente	3. A menudo	4. Siempre o casi siempre.
1. Planifico mis tareas con cuidado				
2. Hago las cosas sin pensarlas				
3. Casi nunca me tomo las cosas a pecho (No me perturbo con facilidad)				
4. Mis pensamientos pueden tener gran velocidad (Tengo pensamientos que van muy rápido en mi mente)				
5. Planifico mis viajes con antelación				
6. Soy una persona con autocontrol				
7. Me concentro con facilidad (se me hace fácil concentrarme)				
8. Ahorro con regularidad				
9. Se me hace difícil estar quieto(a) por largos períodos de tiempo				
10. Pienso las cosas cuidadosamente				
11. Planifico para tener un trabajo fijo (me esfuerzo por asegurarme de que tendré dinero para pagar mis gastos)				
12. Digo las cosas sin pensarlas				
13. Me gusta pensar sobre problemas complicados. (me gusta pensar sobre problemas complejos)				
14. Cambio de trabajo frecuentemente (no me quedo en el mismo trabajo por largos períodos de tiempo)				
15. Actúo impulsivamente				
16. Me aburro con facilidad tratando de resolver problemas en mi mente (me aburre pensar en algo por demasiado tiempo)				
17. Visito al médico y al dentista con regularidad				
18. Hago las cosas en el momento en que se me ocurren				
19. Soy una persona que piensa sin distraerse (puedo enfocar mi mente en una sola cosa por mucho tiempo)				
20. Cambio de vivienda a menudo (me mudo con frecuencia o no me gusta vivir en el mismo sitio por mucho tiempo)				
21. Compró cosas impulsivamente				
22. Termino lo que empiezo				
23. Camino y me muevo con rapidez				
24. Resuelvo los problemas experimentando (resuelvo los problemas empleando una posible solución y viendo si funciona)				
25. Gasto en efectivo o a crédito más de lo que gano (gasto más de lo que gano)				
26. Hablo rápido				
27. Tengo pensamientos extraños cuando estoy pensando (a veces tengo pensamientos irrelevantes cuando pienso)				
28. Me interesa más el presente que el futuro				
29. Me siento inquieto/a en clases o charlas (me siento inquieto/a si tengo que oír a alguien hablar demasiado tiempo)				
30. Planifico el futuro (me interesa más el futuro que el presente)				

FORMATO DE DATOS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS

I. DATOS GENERALES

1. NOMBRE: _____

2. EDAD: _____ 3- SEXO: M (1) F (2)

3. ESCOLARIDAD (en años): _____

4. ESTADO CIVIL: Con pareja (1) Sin pareja (2)

5. CORREO ELECTRONICO: _____

6. TELÉFONO _____

7. OCUPACIÓN:

- a) Hogar (1)
- b) Estudiante (2)
- c) Empleado (3)
- d) Profesionista (4)
- e) Jubilado (5)
- f) Ninguna (6)

II. DATOS CLINICOS:

- 1. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR
- 2. TRASTORNO BIPOLAR
- 3. TRASTORNO DE ANSIEDAD
- 4. TRASTORNOS DEL ESPECTRO TOC
- 5. TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS
- 6. TRASTORNOS RELACIONADOS AL TRAUMA Y FACTORES DE ESTRÉS
- 7. TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA
- 8. TRASTORNOS DISOCIATIVOS
- 9. TRASTORNOS DE SÍNTOMAS SOMÁTICOS

III. CONDUCTA SUICIDA:

A. EDAD DEL PRIMER INTENTO (AÑOS): _____

B. EDAD DEL ÚLTIMO INTENTO (AÑOS): _____

C. NUMERO DE INTENTOS SUICIDAS: _____

D. MÉTODOS EMPLEADOS (NÚMERO DE VECES):

1. INTOXICACIÓN O ENVENENAMIENTO ()

2. AHORCAMIENTO ()

3. CORTES ()

4. ARMA DE FUEGO ()

5. AVANTARSE DE UN PUENTE/EDIFICIO ()

6. AVANTARSE AL METRO ()

7. ARROJARSE AL ARROYO VEHICULAR ()

8. DESANGRARSE ()

9. ELECTROCUCIÓN ()

10. OTRO: _____

E. CONDUCTAS AUTOLESIVAS SIN FINES SUICIDAS **SI (1) NO (2)**

a. EDAD DE INICIO EN AÑOS: _____

b. TIEMPO DE EVOLUCIÓN EN AÑOS: _____

c. TIPO DE AUTOLESIONES:

1. CORTES

2. QUEMADURAS

3. GOLPES

4. RASCADO

5. MORDEDURAS

6. OTRO: _____

IV. HISTORIA FAMILIAR

a. ANTECEDENTES FAMILIARES DE INTENTO SUICIDA
SI (1) NO (2)

- (1) MAMÁ
- (2) PAPÁ
- (3) AMBOS PADRES
- (4) HERMANO
- (5) HIJOS

b. ANTECEDENTES FAMILIARES FINADOS POR SUICIDIO
SI (1) NO (2)

- (1) MAMÁ
- (2) PAPÁ
- (3) AMBOS PADRES
- (4) HERMANO
- (5) HIJOS