



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE  
MUÑIZ**

Estudio de asociación del polimorfismo *Val66Met* del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y conducta suicida y su relación con los fenotipos clínicos de impulsividad, agresividad y factores de la personalidad en pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

**TESIS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
**MÉDICO ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

PRESENTA:

**Dr. Gabriel Ahumada Curiel**

Tutor teórico:

**Dra. Griselda Iris Flores Flores**

Tutor metodológico:

**Dra. Beatriz Camarena Medellín**

Ciudad de México

JUNIO 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.

<b>CONTENIDO:</b>	<b>Pág.</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>3</b>
Suicidio, conducta suicida y suicidabilidad	3
Epidemiología	5
Suicidio en México	6
Factores genéticos asociados a la conducta suicida	7
Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la fisiopatología del suicidio	7
BDNF y suicidio	9
<b>2. Planteamiento del problema</b>	<b>11</b>
<b>3. Justificación</b>	<b>11</b>
<b>4. Pregunta de investigación</b>	<b>12</b>
<b>5. Objetivos:</b>	<b>12</b>
Objetivo Principal	12
Objetivos secundarios	12
<b>6. Hipótesis</b>	<b>13</b>
<b>7. Metodología</b>	<b>14</b>
Diseño del estudio	14
Población y muestra	14
Criterios de selección de muestra	14
Definición conceptual y operacional de las principales variables	16
Instrumentos de medición.	16
Obtención de muestra y procedimientos	20
Análisis genético	20
Análisis estadístico	21
Flujograma	21
<b>8. Aspectos éticos, financieros y de bioseguridad</b>	<b>22</b>
<b>9. Cronograma de actividades</b>	<b>22</b>
<b>10. Resultados</b>	<b>23</b>
Población del estudio, variables sociodemográficas	23
Variables clínicas	24
Genotipos y fenotipos clínicos	29
<b>11. Discusión</b>	<b>36</b>
<b>12. Conclusiones</b>	<b>41</b>
<b>13. Bibliografía</b>	<b>42</b>
<b>14. Anexos</b>	<b>48</b>

## 1. Introducción

### **Suicidio, Conducta suicida y suicidabilidad**

El suicidio se define como el acto deliberado de quitarse la vida. En 1976 la OMS lo definió como: “Un acto con resultado letal, deliberadamente iniciado y realizado por el sujeto, sabiendo o esperando su resultado letal y a través del cual pretende obtener los cambios deseados” y el parasuicidio, como “un acto sin resultado fatal mediante el cual, sin ayuda de otros, una persona se autolesiona o ingiere sustancias con la finalidad de conseguir cambios a través de las consecuencias actuales o esperadas sobre su estado físico”.

La conducta suicida representa un grave problema de Salud Pública con alrededor de un millón de muertes anuales en todo el mundo (1,2), cada año se suicidan 14,5 personas por cada 100 000 (3). Las repercusiones en el entorno son muy importantes, ya que las vidas de los allegados se ven profundamente afectadas a nivel emocional, social y económico. En este sentido, los costos económicos asociados al suicidio se han estimado en EE.UU. en unos 25,000 millones de dólares anuales, entre gastos directos e indirectos (3,4)

En la actualidad se considera que el suicidio se mueve a lo largo de un continuum de diferente naturaleza y gravedad, que va desde la ideación (idea de la muerte como descanso, deseos de muerte e ideación suicida) hasta la gradación conductual creciente (amenazas, gestos, tentativas y suicidio consumado).

La conceptualización de la conducta suicida es compleja y algunos de los términos utilizados resultan poco operativos tanto para la investigación como para la práctica clínica, por lo que ha sido necesaria la elaboración de definiciones más precisas que intentan concretar diferentes aspectos (5,6). Los criterios de clasificación de la conducta suicida de Diekstra (7) diferencian entre suicidio, intento de suicidio y parasuicidio, en función de si el resultado de la conducta es mortal o no y de la gravedad de dicha conducta. Por su parte, O'Carroll et al. (8) plantearon una nomenclatura de los pensamientos y conductas relacionadas con el suicidio, adoptada por el National Institute of Mental Health (NIMH) de EE.UU. y considerada como una de las más operativas. En ella se diferencia entre ideación suicida, conducta instrumental, intento de suicidio y suicidio consumado.

En 2007, Silverman et al. (9,10) propusieron una revisión de la nomenclatura de O'Carroll et al. en la que intentaron incluir aquellos aspectos clave de diferentes definiciones propuestas con anterioridad, como: el resultado de la conducta, la entidad del acto, el grado de intencionalidad y el conocimiento o conciencia de los resultados de dicha conducta (11).

Las definiciones de esta terminología son las siguientes:

- Ideación suicida: pensamientos sobre el suicidio (cogniciones).
- Comunicación suicida: acto interpersonal en el que se transmiten pensamientos, deseos o intencionalidad de acabar con la propia vida, para los que existe evidencia implícita o explícita de que este acto de comunicación no supone por sí mismo una conducta suicida. La comunicación suicida es un punto intermedio entre la ideación suicida (cogniciones) y la conducta suicida. En esta categoría se incluyen aquellas comunicaciones verbales o no

verbales, que pueden tener intencionalidad, pero no producen lesiones. Existen dos tipos de comunicación suicida:

- Amenaza suicida: acto interpersonal, verbal o no verbal, que podría predecir una posible conducta suicida en el futuro cercano.
- Plan suicida: es la propuesta de un método para llevar a cabo una conducta suicida potencial.
- Conducta suicida: conducta potencialmente lesiva y autoinfligida, en la que hay evidencia implícita o explícita de que:
  - a. La persona desea utilizar la aparente intención de morir con alguna finalidad.
  - b. La persona presenta algún grado, determinado o no, de intención de acabar con su vida. La conducta suicida puede no provocar lesiones, provocarlas de diferente gravedad e incluso, producir la muerte.

Se considera conducta suicida:

- Autolesión/gesto suicida: conducta potencialmente lesiva autoinfligida para la que existe evidencia, implícita o explícita, de que la persona no tiene la intención de matarse. La persona desea utilizar la aparente intencionalidad de morir con alguna finalidad. Este tipo de conducta puede no provocar lesiones, provocar lesiones o provocar la muerte (muerte autoinfligida no intencionada).
- Conducta suicida no determinada: conducta con grado indeterminado de intencionalidad suicida que puede resultar sin lesiones, con lesiones o causar la muerte (muerte autoinfligida con grado indeterminado de intencionalidad).
- Intento de suicidio: conducta potencialmente lesiva autoinfligida y sin resultado fatal, para la que existe evidencia, implícita o explícita, de intencionalidad de provocarse la muerte. Dicha conducta puede provocar o no lesiones, independientemente de la letalidad del método.
- Suicidio: muerte autoinfligida con evidencia implícita o explícita de que la persona tenía intencionalidad de autoprovocarse la muerte.

## **Epidemiología.**

El suicidio se sitúa entre las quince primeras causas de muerte en el mundo y en algunos países es la segunda causa en el grupo de edad de 10 a 24 años y la tercera en los de 15 a 44. Su tendencia es ascendente, estimándose que en 2020 la cifra de suicidios consumados será de 1,53 millones (2).

La presencia de trastornos mentales se objetiva en alrededor del 90% de las personas que consuman el suicidio (1, 12,13), siendo los trastornos más frecuentemente asociados, la depresión, el abuso de sustancias, los trastornos psicóticos, los trastornos de la personalidad y los trastornos de ansiedad aunque por otro lado muchos suicidios se producen impulsivamente en momentos de crisis que menoscaban la capacidad para afrontar las tensiones de la vida, tales como los problemas financieros, las rupturas de relaciones o los dolores y enfermedades crónicas sin que categóricamente exista un cuadro de enfermedad mental.

Además, las experiencias relacionadas con conflictos, desastres, violencia, abusos, pérdidas y sensación de aislamiento están estrechamente ligadas a conductas suicidas. Las tasas de suicidio también son elevadas entre los grupos vulnerables objeto de discriminación, por ejemplo, los refugiados y migrantes; las comunidades indígenas; las personas lesbianas, homosexuales, bisexuales, transexuales, intersexuales; y los reclusos. Con diferencia, el principal factor de riesgo de suicidio es un intento previo de suicidio.

### Factores sociodemográficos

- **Región o país:** las tasas más altas de suicidio a nivel mundial se encuentran en Lituania y Rusia (51,6 y 43,1 por 100 000 habitantes), y las más bajas en Azerbaiyán, Kuwait y Filipinas (1,1, 2,0 y 2,1 por 100 000 habitantes). En Europa, el suicidio es la décima causa de muerte siendo los países de Europa Oriental los que presentan mayores tasas (14). También se observan altas tasas en los países nórdicos, lo que apunta a una posible influencia del número de horas de luminosidad (1). Las tasas de mortalidad por suicidio registradas en América por la OMS en el 2003 ubican a Argentina como el país con las tasas más altas de muerte por suicidio seguidos por Venezuela, Brasil y México (3).
- **Género:** la proporción de suicidios hombre/mujer es de 4:1 en países occidentales (3) y entre 3:1 y 7,5:1 en el resto del mundo. Dos excepciones son India y China, en donde no hay claras diferencias respecto al género (1,3:1 en la India y 0,9:1 en China) (13). Aunque las tasas son menores en las mujeres que en los hombres, existe un mismo patrón dentro de cada país, de manera que aquellos con altas tasas de suicidio masculino, presentan también altas tasas de suicidio femenino (14).
- **Edad:** aunque proporcionalmente las tasas de suicidio son más altas entre población de ancianos, dada la distribución demográfica, el número absoluto de casos registrados es mayor entre los menores de 45 años, fenómeno que parece existir en todos los continentes y que no está correlacionado con los niveles de industrialización o riqueza (2). Sin embargo, tanto el suicidio consumado como el intento de suicidio son raros antes de la pubertad.

- Raza: podrían existir patrones de suicidio según la raza, con menores tasas entre los hispanos y afroamericanos que entre los europeos, especialmente los caucásicos que doblan las tasas observadas en otras razas. Sin embargo, en la actualidad se observa un aumento en las tasas de suicidio de los afroamericanos de EE.UU. (1, 3).
- Religión: podría actuar como factor protector, ya que las tasas más elevadas de suicidio se encuentran entre los ateos, siendo menores en los practicantes de distintas religiones: budistas, cristianos, hinduistas y musulmanes (15).

Si los suicidios consumados representan alrededor de un millón de casos al año, los intentos de suicidio podrían ser 10 o 20 veces más numerosos, lo que traducido a tiempo equivale a una tentativa suicida cada tres segundos y un suicidio consumado cada cuarenta segundos (3). Respecto a la edad y al sexo existen importantes diferencias entre el suicidio consumado y los intentos de suicidio. Así, mientras el primero suele producirse en hombres mayores de 65 años, los intentos son más habituales entre las mujeres jóvenes (2, 16).

### **El suicidio en México**

Los registros de la Secretaría de Salud en México indican que de 1970 a 1998 el suicidio se incrementó en un 215%, con las tasas más altas en población mayor de 65 años. En los últimos años la tasa de mortalidad por suicidio en México incrementó de 8.3% a un 11% en hombres y de 12.1% a 16.5% en mujeres (17).

En investigaciones realizadas en México las últimas cuatro décadas se encontraron que los hombres tienen una tendencia suicida de casi el doble que las mujeres, de cada 5 intentos de suicidio en el hombre, 4 lo logran y las mujeres fallan 2 de cada 3 intentos. Entre 1954 y 1963 la tasa más alta de suicidio se encontraba en el grupo de edad de 14 a 24 años, 50 a 59 años y mayores de 65 años. En cuanto a la situación marital los que más se suicidan son los divorciados, le siguen los solteros, los casados, unión libre y finalmente los viudos. Para 1980 se presenta la tendencia suicida más baja reportada en México con una tasa de 1.5/100,000 habitantes. En cuanto a los aspectos psicopatológicos se determinó que el intento suicida estaba correlacionado de manera importante con sintomatología depresiva y de ansiedad. En cuanto al método utilizado, las mujeres empleaban sustancias tóxicas y psicofármacos y los hombres métodos más violentos como arma de fuego y ahorcamiento (17-18).

Los últimos datos reportados por el INEGI respecto al suicidio en México indican que en el año 2011 hubo un total de 5718 muertes por suicidio (4132 en hombres y 1095 mujeres), de estos 4406 lo realizaron mediante ahorcamiento, estrangulamiento o sofocación, seguido de 556 por arma de fuego y 523 por envenenamiento; 2532 de las personas que cometieron suicidio eran solteros, 1596 casados y 1022 vivían en unión libre; respecto al nivel de escolaridad, 1974 contaban con nivel secundaria seguidos de 1875 con educación primaria y 361 con escolaridad profesional siendo los grupos etáreos más afectados aquel de los 15 a 24 años con 1775, seguido de los 25 a los 34 con 1275 muertes por suicidio.

### **Factores genéticos asociados a la conducta suicida**

En la población general la conducta suicida se asocia con una disfunción del sistema serotoninérgico central, habiéndose encontrado bajos niveles de serotonina y de metabolitos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que se habían suicidado. Además, existe una correspondencia directa entre bajos niveles de la serotonina y escaso control de impulsos. Desde el punto de vista biológico, los factores relevantes en relación con la conducta suicida serían aquellos asociados con una reducción de la actividad serotoninérgica, como: 1) factores genéticos: polimorfismos en el gen de la enzima triptofano hidroxilasa-TPH o del gen del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (19) factores bioquímicos: bajos niveles de proteína transportadora de serotonina (20), bajos niveles de monoamino oxidasa en sangre (21), altos niveles de receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> postsinápticos (21), bajos niveles de colesterol en sangre (21) o una disminución del ácido homovalínico en el líquido cefalorraquídeo (22). Por otro lado, dos marcadores se han asociado de forma significativa con la ideación suicida: ambos residen en los genes GRIA3 y GRIK2 que codifican a los receptores ionotrópicos del glutamato (23).

Estudios realizados en gemelos sugieren que hasta un 45% de las diferencias encontradas en la conducta suicida son explicadas por factores genéticos.

Dada la relevancia y trascendencia que actualmente tiene la conducta suicida a nivel mundial el horizonte de su investigación se ha incrementado, en busca de obtener mayor información respecto a otros aspectos biológicos y sociales relacionados.

Entre estas investigaciones se ha explorado su asociación con neurotrofinas dado el papel que estas desempeñan en las funciones cerebrales, de lo que resaltan los hallazgos vinculados con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés).

### **Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la fisiopatología del suicidio.**

Las neurotrofinas son factores de crecimiento indispensables en la regulación de la plasticidad, la estructura, sinapsis y en la regulación del número y fuerza de las conexiones sinápticas (24). En el sistema nervioso de una persona adulta participan en el mantenimiento de las funciones neuronales, la integridad estructural de las neuronas, y la neurogénesis. Son proteínas homodiméricas y se categorizan en 4 clases distintas: Factor de crecimiento neural, Factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), Neurotrofina 3 (NT-3) y Neurotrofina 4/5 (NT-4/5).

La mayor parte de las funciones de las neurotrofinas están mediadas por un integrante de la familia de los receptores tirosina kinasa llamado receptor de Tropicamina Kinasa (Trk). BDNF se une al receptor Tropicamina kinasa B (TrkB). Todas las neurotrofinas al receptor pan75 NT (p75<sup>NTR</sup>) que juega un papel en transporte de las NT, la especificidad de las uniones del receptor y el funcionamiento de Trk (25).

La unión de la NT adecuada para el receptor Trk provoca una dimerización y fosforilación intracelular de residuo de tirosina y la activación subsecuente de vías activadoras de señalización que conducen a la transcripción de genes críticos (26, 27).

El miembro más ampliamente distribuido de las NT es el BDNF (28). El gen del factor neurotrófico derivado de cerebro se encuentra en el cromosoma 11p13 que codifica para pro-BDNF un péptido precursor del BDNF. BDNF se traduce como preproteínas de 30-35 kDa consistentes en un preprodominio, un prodominio y un dominio terminal C (25).

Los niveles de BDNF y su localización en las neuronas es regulada por distintos mecanismos, incluidos transcritos de BDNF, mensajeros de ARN, proteínas transportadoras y la escisión regulada del pro-BDNF a BDNF. El pro-BDNF se produce en el retículo endoplásmico y se acumula a través del aparato de Golgi. El pro-BDNF se une a la Sortilina, una chaperona intracelular que se une al prodominio de BDNF para regular su vía de secreción facilitando el correcto plegamiento del dominio para BDNF. El dominio de BDNF se une a la carboxipeptidasa E, siendo enviada la proteína BDNF a su vía secretora regulada. El pro-BDNF también puede ser procesado por una proteasa de Serina en plasma cuando pro-BDNF está en el medio extracelular (29, 30).

La sustitución de Valina por Metionina en el codón 66 en el prodominio daña este ordenamiento de BDNF (31) y el impacto del polimorfismo Val66Met de BDNF ha sido ampliamente estudiado en relación a las características de la conducta suicida (32).

La expresión del gen de BDNF es estrictamente regulado por actividad neuronal a través de mecanismos dependientes de calcio (33). Además también el funcionamiento del receptor para BDNF (TrkB) también es regulado de una forma dependiente de la actividad. TrkB está localizado principalmente en sitios de sinapsis donde aumenta su producción en caso de actividad neuronal (29).

De esta forma la liberación de BDNF y la expresión de los receptores TrkB de forma coordinada es importante para una respuesta sináptica óptima (29).

BDNF está directamente implicado en la extensión neurítica, la maduración fenotípica, la plasticidad morfológica y la síntesis de proteínas para la diferenciación de la función de ciertas neuronas y sus sinapsis (28). También está implicado en la regeneración nerviosa, la integridad estructural y el mantenimiento de la plasticidad neuronal en el cerebro adulto incluyendo la regulación de la actividad sináptica y la síntesis de neurotransmisores (27).

Por tanto una alteración patológica en el BDNF puede derivar en defectos para la habilidad individual de adaptación a situaciones de crisis.

El rol de BDNF en la depresión ha ganado gran atención debido a que muchos estudios preclínicos y clínicos indican que la depresión está asociada a una expresión disminuida de BDNF y que los antidepresivos alivian los síntomas depresivos incrementando el nivel de dicha proteína (34-35).

A pesar de que existe una alta tasa de trastorno depresivo entre las víctimas de suicidio sólo una pequeña parte de las personas con el diagnóstico de depresión comenten suicidio. Esto indica que existe cierta predisposición al suicidio que pudiese ser independiente del resultado del diagnóstico psiquiátrico principal.

## **BDNF y suicidio**

**Estudios postmortem en cerebros humanos:** Este tipo de estudios brinda evidencia directa de anomalías en sujetos suicidas. El primer reporte de estudios postmortem donde se estudió el rol de BDNF en el suicidio fue el realizado por Dwivedi en 2003 (36), donde se estudió la expresión de la proteína en corteza prefrontal (área 9 de Brodmann) y en el hipocampo de sujetos suicidas en comparación con sujetos control sin diagnóstico de enfermedad mental. En este estudio se reportó que el nivel del ARN mensajero de BDNF era significativamente menor tanto en corteza prefrontal como hipocampo de sujetos que cometieron suicidio, encontrando además mediante el uso de anticuerpos específicos menores niveles de dicha proteína en las mismas áreas. Como hallazgo relevante se encontró que al dividir a los sujetos que cometieron suicidio entre aquellos con historia de trastorno depresivo mayor y aquellos con otros diagnósticos psiquiátricos no se encontraron diferencias en los niveles existentes de BDNF. Este resultado fue replicado por Karege et al en 2005 (37) quienes examinaron la expresión de BDNF en 30 víctimas de suicidio y 24 sujetos control sin patología psiquiátrica y se sugiere que la disminución en el BDNF es específica a ciertas áreas cerebrales relacionadas con las emociones y la cognición.

Estudios como el de Kozicz et al en 2008 (38) examinaron las diferencias por sexo en sujetos que cometieron suicidio. Ellos encontraron que el nivel de BDNF fue mucho menor en el mesencéfalo en sujetos de sexo masculino mientras que las mujeres presentaban un nivel incrementado en esta misma área. En los estudios donde se ha estudiado la influencia de la epigenética en la expresión de BDNF como es el caso del estudio realizado por Keller en 2010 se encontró que un mayor grado de metilación se corresponde con menores niveles de ARN mensajero de BDNF en sujetos con antecedente de suicidio (39).

**Estudios de ligamiento genético:** el gen de BDNF como se expuso previamente se encuentra en el cromosoma 11p13; un polimorfismo de nucleótido único en el nucleótido 196 en la cadena 5' de la secuencia de pro-BDNF codifica para una variante de BDNF en el codón 66 (Val66Met) que afecta la secreción de BDNF dependiente de actividad y es crítico para el tráfico de BDNF en las dendritas y su localización en las sinapsis (31).

El polimorfismo Val66Met del gen de BDNF modula la plasticidad cerebral y su respuesta a la estimulación magnética transcraneal (40). En un estudio realizado por Kim et al (2007) en población coreana no encontró diferencias en la distribución alélica del polimorfismo en población con trastorno bipolar y controles sanos pero la tasa de intentos suicidas fueron significativamente diferentes entre los genotipos Val/Val, Val/Met y Met/Met (41). Aquí se encontró que aquellos con el genotipo Met/Met tenían 4.9 veces mayor riesgo de intentos suicidas sugiriendo que el polimorfismo Val66Met se relaciona a intentos suicidas en pacientes con trastorno bipolar. En el estudio de Iga et al en 2007 (42) realizado en pacientes con depresión mayor se encontró que aquellos con el alelo Met tenía efectos significativos relacionados a características psicóticas, conducta suicida e historia familiar de suicidio; Sarchiapone et al en 2008 también reportaron un riesgo incrementado de conducta suicida en pacientes deprimidos con el polimorfismo Val66Met de BDNF (43).

En un estudio realizado por Schenkel et al en 2010 (44) en una cohorte de 120 pacientes con intento suicida encontró que el sexo, el genotipo de BDNF y el método del intento suicida eran factores de riesgo para intentos suicidas de alta letalidad, además de que el sexo masculino y la presencia del alelo 66Met de BDNF estaba independiente y significativamente asociados con alta letalidad en los intentos suicidas, sugiriendo que el alelo 66Met es un predictor independiente de intentos suicidas de alta letalidad en pacientes deprimidos y que esto podía permitir una identificación temprano de pacientes en alto riesgo.

**Estudios de BDNF en pacientes suicidas y comparación entre pacientes deprimidos suicidas y no suicidas:** estudios recientes en la búsqueda de marcadores biológicos predictores de la conducta suicida ha examinado los niveles de BDNF en células de la sangre con base en los hallazgos que muestran que esta proteína cruza la barrera hemato-encefálica (B H-E) y que el BDNF en las plaquetas sufre cambios similares a los del BDNF que se encuentra en el cerebro (45). Respecto a esto, los hallazgos han sido consistentes encontrando niveles de BDNF más bajos en plasma de pacientes que han incurrido en intentos suicidas (46-48). Estos hallazgos se relacionan con los realizados por Lee y Kim en 2010 donde midieron los niveles de RNA mensajero de BDNF en células mononucleares encontrando niveles más bajos en pacientes deprimidos con y sin intento suicida (49).

**Receptores BDNF en la conducta suicida:** BDNF se une con alta afinidad y regula su acción mediante el receptor TrkB, del cual existen dos isoformas: el completo o catalítico y el incompleto, truncado o no catalítico. Las acciones biológicas más relevantes de BDNF son mediadas vía el TrkB catalítico o completo y se sugiere que la unión a la forma incompleta puede funcionar como un modulador negativo de la señalización de BDNF. Estudios preclínicos han demostrado que los antidepresivos provocan regulación a la alta de la expresión y activación de TrkB y se ha encontrado que la expresión del isotipo completo del receptor TrkB esta significativamente disminuida en la corteza prefrontal e hipocampo de sujetos con intento suicida en comparación con sujetos sanos (50).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El suicidio es un problema de salud creciente en la sociedad de forma global y el estudio desde diferentes perspectivas de este fenómeno cobra cada vez mayor relevancia en búsqueda de información pertinente que permita disminuir el impacto que genera el acto deliberado de quitarse la vida.

De los esfuerzos que se han realizado en el área de neurociencias se ha logrado obtener datos de proteínas vinculadas al buen funcionamiento cerebral de los que la neurotrofina BDNF ha recibido atención de forma relevante al ser asociada a la realización de intentos suicidas en poblaciones específicas.

De esta información surge el cuestionamiento sobre el uso de estudios que aborden la expresión de la proteína BDNF y su posible utilización como un factor de riesgo, predictor o de pronóstico que permita detectar población con mayor riesgo de presentar conducta suicida previo a que se agreguen los detonantes externos que precipiten la realización de este tipo de conductas.

Hasta la fecha en México no existen datos que clarifiquen estas hipótesis por lo que surge la interrogante sobre el SNP Val66Met del gen BDNF y su asociación con la conducta suicida en nuestra población, que permita en un futuro el uso de un marcador genético de riesgo que permita optimizar los servicios de atención y medidas preventivas y de salud pública, con el propósito de disminuir la creciente incidencia de la conducta suicida.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

Dado el problema de salud pública que representa, el estudio del suicidio ha cobrado fuerza en décadas recientes; sin embargo, al inicio de su estudio la mayor parte de la investigación se enfocaba en las características de la conducta suicida, los factores precipitantes de su realización y sobre la descripción de los sujetos en riesgo desde una perspectiva psicosocial dejando de lado la relación de factores biológicos vinculados a este problema creciente de salud a nivel mundial y que impacta de forma directa en el funcionamiento personal, familiar, laboral y finalmente social de forma generalizada.

Esto ha provocado la búsqueda a respuestas de preguntas trascendentales como lo son las características desde la perspectiva biológica de las personas que cometen conducta suicida y de lo que las diferencian de aquellas que no lo presentan a pesar de compartir características en común como lo pueden ser el entorno sociocultural, el género, el grupo de edad, el nivel socioeconómico y nivel educativo hasta puntos como la misma entidad categórica diagnóstica y el esquema de tratamiento, si nos enfocamos desde la perspectiva psiquiátrica.

Tratando de darle respuesta a estas preguntas y con el auge de disciplinas de la familia de las neurociencias, la inmunología, la endocrinología y la genética han surgido múltiples candidatos e hipótesis respecto a factores biológicos vinculados a la presencia de la conducta suicida de lo que ya se ha hablado en los antecedentes.

Dentro de estos candidatos resalta la información adquirida sobre el papel de las neurotrofinas en diversas entidades psiquiátricas siendo de mayor realce los datos recabados respecto al factor neurotrófico derivado de cerebro, del que se han encontrado datos de asociación específicos para conducta suicida aun en ausencia de patología específica y vinculados a la presencia del polimorfismo de nucleótido único Val66Met, sin que a la fecha haya un reporte sobre esta asociación en población mexicana y sin que de forma global existan estudios que evalúen una posible asociación entre el intento suicida y dicho polimorfismo; así como también, el impacto de algunas características clínicas relevantes y ya estudiadas vinculadas al intento suicida como lo son la agresividad, impulsividad o características de la personalidad.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre variantes del polimorfismo de nucleótido único Val66Met del gen del Factor Neurotrófico derivado de cerebro y el antecedente de intento suicida en la población de pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría y cuál es la influencia que tiene sobre los fenotipos clínicos de impulsividad, agresividad y factores de la personalidad?

#### **5. OBJETIVOS**

##### **Objetivo principal**

- Determinar si existe asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y el antecedente de intento suicida en pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

##### **Objetivos secundarios**

- Determinar si existe asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y mayor gravedad del fenotipo clínico *Impulsividad* en pacientes con antecedente de intento suicida.
- Determinar si existe asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y mayor gravedad del fenotipo clínico *Agresividad* en pacientes con antecedente de intento suicida.
- Determinar si existe asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y mayor gravedad de los *Factores de personalidad* en pacientes con antecedente de intento suicida.
- Determinar si existe asociación del fenotipo clínico *Impulsividad* y mayor gravedad del fenotipo clínico *Agresividad* en pacientes con antecedente de intento suicida.

- Determinar si existe asociación del fenotipo clínico *Impulsividad* y mayor gravedad del fenotipo clínico *Factores de personalidad* en pacientes con antecedente de intento suicida.
- Determinar si existe asociación del fenotipo clínico *Agresividad* y mayor gravedad del fenotipo clínico *Factores de personalidad* en pacientes con antecedente de intento suicida.

## 6. HIPÓTESIS

- **Hipótesis nula**
  - No existe asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen BDNF y el antecedente de intento suicida en pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría.
- **Hipótesis alterna**
  - Existe asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen BDNF y el antecedente de intento suicida en pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría RFM.

## 7. METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

- Se trata de un estudio de asociación de casos y controles, observacional, transversal y analítico.

### Población y muestra

- La población de estudio consistió de pacientes atendidos en el INPRFM en los servicios de consulta externa, Atención Psiquiátrica Continua (APC) u hospitalización que contaran con el antecedente de al menos la realización de un intento suicida a lo largo de su vida (n=100) y pacientes que contaran con diagnóstico psiquiátrico sin antecedente a lo largo de su vida de realización de intento suicida (n=100) que aceptaron participar de forma consentida en el estudio.

### Criterios de selección:

#### ❖ *Participantes con antecedente de intento suicida (Casos):*

##### ○ Criterios de inclusión

- Pacientes de nacionalidad mexicana (padres y abuelos mexicanos).
- Pacientes de género masculino o femenino.
- Pacientes con edad entre 18 y 65 años.
- 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 CON antecedente de intento suicida
- Pacientes que sepan leer y escribir
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

##### ○ Criterios de exclusión

- Pacientes de nacionalidad distinta a la mexicana (padres y abuelos no mexicanos).
- Pacientes fuera del rango de edad de 18 a 60 años.
- Pacientes que cuenten con diagnóstico de trastorno psicótico primario en cuadro agudo que limite la capacidad de juicio (Esquizofrenia, Trastorno delirante primario, psicótico breve, esquizofreniforme o Trastorno Esquizoafectivo)
- Pacientes con alteración en el estado de consciencia.
- Pacientes con diagnóstico clínico de discapacidad intelectual.
- Pacientes que no cuenten con el antecedente de intento suicida.
- Pacientes o familiares que rechacen colaborar en el estudio, de acuerdo a lo expuesto en el consentimiento informado.

- **Criterios de eliminación**
  - Pacientes de los que se obtenga muestra sanguínea insuficiente para la medición de las variables motivo de estudio.
  - Pacientes que decidan suspender su participación en el estudio en cualquier momento del mismo.
  - Pacientes que no completen de forma adecuada y completa las escalas.

❖ ***Participantes sin antecedente de intento suicida (Control):***

- **Criterios de inclusión**
  - Pacientes de nacionalidad mexicana (padres y abuelos mexicanos).
  - Pacientes de género masculino o femenino.
  - Pacientes con edad entre 18 y 65 años.
  - 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 SIN antecedente de intento suicida
  - Pacientes que sepan leer y escribir
  - Pacientes que acepten participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.
- **Criterios de exclusión**
  - Pacientes de nacionalidad distinta a la mexicana (padres y abuelos no mexicanos).
  - Pacientes fuera del rango de edad de 18 a 60 años.
  - Pacientes que cuenten con diagnóstico de trastorno psicótico primario en cuadro agudo que limite la capacidad de juicio (Esquizofrenia, Trastorno delirante primario, psicótico breve, esquizofreniforme o Trastorno Esquizoafectivo)
  - Pacientes con alteración en el estado de consciencia.
  - Pacientes con diagnóstico clínico de discapacidad intelectual.
  - Pacientes que cuente con el antecedente de intento suicida.
  - Pacientes o familiares que rechacen colaborar en el estudio, de acuerdo a lo expuesto en el consentimiento informado.
- **Criterios de eliminación**
  - Pacientes de los que se obtenga muestra sanguínea insuficiente para la medición de las variables motivo de estudio.
  - Pacientes que decidan suspender su participación en el estudio en cualquier momento del mismo.

## Definición conceptual y operacional de las principales variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
<b>Edad (años )</b>	Dimensional	Expediente clínico/Entrevista clínica
<b>Género</b>	Categoría	Expediente clínico/Entrevista clínica
<b>Estado civil (con o sin pareja)</b>	Categoría dicotómica	Expediente clínico/Entrevista clínica
<b>Escolaridad (años)</b>	Dimensional	Expediente clínico/Entrevista clínica
<b>Diagnóstico</b>	Categoría	Criterios diagnósticos del DSM 5
<b>Polimorfismo Val66Met del gen <i>BDNF</i></b>	Categoría Dicotómica	Genotipificación
<b>Edad del primer intento suicida</b>	Dimensional	Entrevista clínica
<b>Número de intentos suicidas</b>	Dimensional	Entrevista clínica
<b>Tiempo desde el último intento suicida (meses)</b>	Dimensional	Entrevista clínica
<b>Tipo de intento suicida</b>	Categoría	Entrevista clínica
<b>Agresividad</b>	Dimensional	Escala de Buss y Perry
<b>Impulsividad</b>	Dimensional	Escala de Barratt
<b>Factores de personalidad</b>	Dimensional	NEO FFI de personalidad

### Instrumentos de medición (Clinimetría):

**Escala de Impulsividad de Barratt (51):** 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 y cuenta con una confiabilidad de 0.78-0.80. 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 en múltiples países para población hispanohablante y aunque no se ha realizado dicha validación en México, ha sido utilizada en investigación nacional y del instituto en diversos proyectos. (52).

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.

**Escala de Agresión de Buss y 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) (53). 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 sin que se cuente con un punto de corte propuesto considerándose únicamente que a mayor puntuación, mayor grado de agresividad.

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.

Los factores I y II constituirían el componente instrumental de la agresividad, es decir, el elemento proactivo con sus dos posibles formas de manifestación. La hostilidad, conformaría el componente cognitivo, a través del cual se activan los procesos intencionales de atribución de significados y por último, la ira que se englobaría dentro del componente emocional y afectivo que impulsa ciertas conductas y sentimientos y que una vez activada alimenta y sostiene la conducta incluso más allá del control voluntario.

**Inventario de Personalidad NEO Revisado y NEO-FFI:** 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). 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. (55-56).

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.

Se han hecho estudios de validación en México de los que se pueden mencionar el realizado por Rodríguez y Church en 2003, McCrae y Terraciano en 2005 y Fernando Ortiz en 2006. (57).

**NEO FFI:** Es una versión corta del NEO-PI-R de 60 elementos en la que únicamente se obtienen las puntuaciones de los cinco factores. Consta de cinco escalas de 12 elementos que miden cada uno de los factores. Neuroticismo (N): estabilidad emocional frente a desajuste emocional y susceptibilidad Extraversión (E): sociabilidad, actividad y búsqueda de estímulos, alegría e indolencia Apertura (O): integración, sensibilidad estética, variación, sentimentalidad, curiosidad Amabilidad (A): altruismo, simpatía, oferta de ayuda Responsabilidad (C): autocontrol para planificar, organizar y ejecutar tareas. Voluntariedad y decisión. Consta de valores de confiabilidad y validez muy similares a los de la versión extendida del NEO.

Debido a su utilidad y practicidad en torno a su aplicación en ámbitos de investigación fue la herramienta considerada para aplicar en este protocolo de tesis pues brinda información global sobre la personalidad. (56).

### **Obtención de Muestra y procedimientos:**

Se seleccionaron a pacientes atendidos en el INPRFM en los servicios de Atención Psiquiátrica Continua (APC), preconsulta, consulta externa general, clínicas y pacientes en el área de hospitalización de acuerdo a los criterios de inclusión. En los casos en que el médico tratante indicó la realización de una citometría hemática de control o por invitación del investigador para participar en el estudio se proporcionó para su lectura y revisión la carta de consentimiento informado al paciente. Una vez el paciente aceptó participar en el estudio, se realizó la toma de muestra (5 ml), se colocó en un tubo vacutainer para la extracción del DNAG y análisis genético de Val66Met del gen BDNF. Posteriormente, se realizó la valoración de los pacientes aplicando las escalas de impulsividad de Barratt, agresividad de Buss y Perry y NEO de personalidad. Los datos obtenidos de las escalas y la información de interés obtenida del expediente clínico se colocaron en una base de datos.

**Tamaño de muestra:** Se calculó incluir un total de 200 pacientes, 100 pacientes (casos) con antecedente suicida y 100 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 0.997 (Programa Quanto V. 1.0).

### **Análisis genético**

- Extracción de DNA genómico

La extracción fue realizada mediante el uso del kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification a partir de 5 ml de sangre periférica.

- Análisis genético del polimorfismo Val66Met (rs6265)

La genotipificación fue realizada mediante discriminación alélicas con sondas TaqMan.

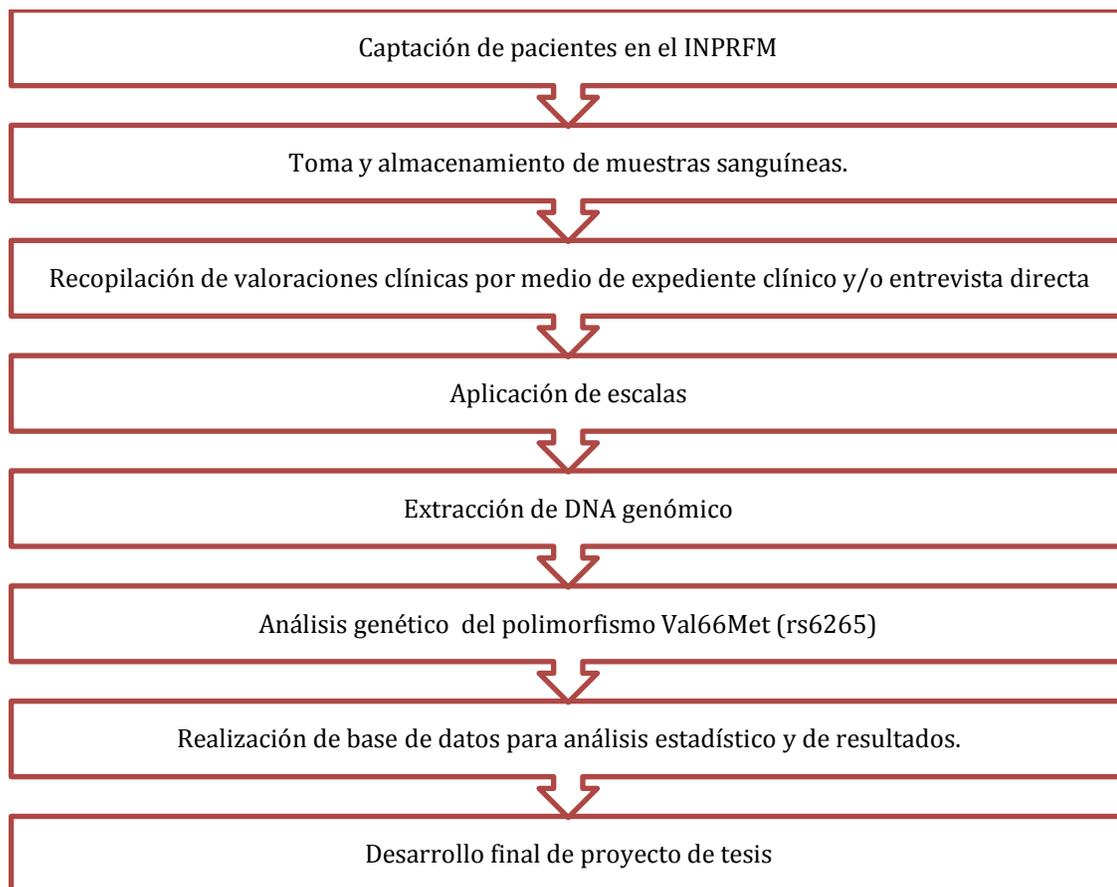
El volumen final de la reacción fue de 7 L con las siguientes condiciones de reacción: 2  $\mu$  L de DNA en una concentración de 20g/L, 2.5 L de TaqMan Master Mix, 2.367 L de agua para PCR y 0.125 L de 20x de la sonda "Assay made to order", ensayo C\_11592758\_10. La amplificación se llevó a cabo con el equipo 7500 real time PCR system, incluyendo la desnaturalización a una temperatura de 95°C por 10 minutos, seguida de 50 ciclos de desnaturalización a 95°C por 15 segundos y de alineación y extensión a 60°C por un minuto. El genotipo de cada muestra se asignó automáticamente al medir la fluorescencia alelo-específica utilizando el software SDS V2.1 (Applied Biosystem).

### **Análisis estadístico**

Para el análisis de las características clínicas y demográficas, se utilizó frecuencias y porcentajes; para las variables categóricas promedios y desviación estándar (DE) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de la frecuencia de los genotipos y alelos identificados entre grupos se utilizó chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para contrastes categóricos y análisis por ANOVA para contrastes continuos.

### **Flujograma**



## 8. ASPECTOS ÉTICOS, FINANCIEROS Y DE BIOSEGURIDAD

Todos los casos incluidos en este estudio recibieron una carta de consentimiento informado firmada por el paciente, en la que se garantizó que el paciente no sería sometido a ningún riesgo durante su participación en el estudio.

Las tomas de muestra de sangre se realizaron bajo el criterio del médico tratante y/o por petición/invitación del investigador.

Se realizó la toma de muestra por personal capacitado del INPRFM (médico o personal de laboratorio), y se realizó la extracción de 5 ml de sangre, los cuales no alteran la homeostasis, ni ponen en riesgo al paciente, la muestra fue utilizada para la medición de las variables motivo del estudio.

Los reactivos y el material necesario para el análisis de las muestras se obtuvieron del presupuesto del departamento de Farmacogenética del INPRFM por lo que no se requirió financiamiento adicional. El departamento cuenta con la sonda y buffers necesarios para el análisis del polimorfismo y el kit para la extracción del DNA de sangre periférica.

En caso de detectarse riesgo suicida al momento de la aplicación de las escalas, se contemplaba el envío del paciente al servicio de APC de esta institución para ser valorado sin embargo esto no fue necesario para ningún paciente durante las entrevistas realizadas.

## 9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Diciembre 2015	Marzo 2016	Marzo 2016 a febrero 2017	1er trimestre 2017	2do trimestre 2017
Entrega de anteproyecto	X				
Dictamen por el comité de tesis y de ética		X			
Captación de sujetos			X		
Concentración de datos			X		
Análisis de resultados			X	X	
Elaboración de informe final y entrega de proyecto				X	X

## 10. RESULTADOS

### Población del estudio y variables sociodemográficas

La muestra total consistió en 149 pacientes, 79 cumplieron criterios de inclusión para el grupo de pacientes con antecedente de intento suicida a lo largo de la vida (*Casos*) y 70 pacientes para el grupo sin antecedente de intento suicida a lo largo de la vida (*Control*). La mayor parte de los participantes correspondieron al sexo femenino para ambos grupos; sin embargo, se encontró una mayor frecuencia del sexo femenino en el grupo de participantes con antecedente de intento suicida (57.4%) encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en comparación. Asimismo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación a la presencia del sexo masculino en el grupo sin antecedente de intento suicida.

En relación a la variable edad también se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Dentro del grupo de participantes con antecedente de intento suicida la mayor proporción se encontraba sin pareja (no casado ni en unión libre) y sin diferencias de frecuencia para estado civil en el grupo de participantes sin intento suicida. La proporción y distribución de ocupaciones entre los grupos fue similar, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas al igual que en relación a la variable de *años de escolaridad* (Tabla 1).

Tabla 1. Variables sociodemográficas				
Variable	Con intento suicida n=79 (%)	Sin intento suicida n=70 (%)	Estadística	
<b>Género</b>	Femenino	62 (78%)	46 (66%)	X <sup>2</sup> =3.03, p=0.060
	Masculino	17 (22%)	24 (34%)	
<b>Edad, años (media)</b>		31 ± 12	37 ± 12	t= 3.35 p=0.001
<b>Estado civil n (%)</b>	Con pareja	26 (33)	35 (50)	X <sup>2</sup> =4.48, p=0.025
	Sin pareja	53 (67)	35 (50)	
<b>Ocupación n (%)</b>	Hogar	25 (32)	20 (29)	X <sup>2</sup> =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)	
<b>Años de escolaridad (Media ± DE)</b>		12.9 ± 3.5	12.8 ± 3.3	t=0.05, p=0.955

## Variables clínicas

Dentro de las variables clínicas de interés para la investigación se contempló la presencia de antecedentes heredofamiliares hasta segundo grado (abuelos, tíos) tanto para intentos de suicidio en familiares como para suicidio consumado sin que se encontraran diferencias significativas entre los grupos de interés (Tabla 2.)

Tabla 2. Antecedentes Heredofamiliares de Conducta Suicida				
Antecedente Heredofamiliar		Con intento suicida n=79 (%)	Sin intento suicida n=70 (%)	Estadística
Intento de suicidio	Si	21 (27)	18 (26)	X <sup>2</sup> =0.01, p=0.904
	No	58 (73)	52 (74)	
Parentesco	Madre/padre	3 (4)	4 (6)	X <sup>2</sup> =0.43 p=0.933
	Hermanos	7 (9)	5 (7)	
	Hijos	1 (1)	1 (1.4)	
	Familiar en 2º grado	11 (14)	10 (14)	
Suicidio consumado	Si	9 (11)	10 (14)	X <sup>2</sup> =0.62 p=0.428
	No	12	8	
Parentesco	Madre/padre	1	1	X <sup>2</sup> =0.05 p=0.975
	Hermanos	1	1	
	Hijos	0	0	
	Familiar en 2º grado	7	9	

## Datos clínicos

Respecto a los diagnósticos de los participantes y conforme a lo esperado el diagnóstico más prevalente en la muestra fue el trastorno depresivo mayor para ambos grupos, seguido de trastornos de ansiedad teniendo una distribución similar en torno a los demás grupos de diagnósticos salvo en lo relativo a diagnósticos de trastornos por trauma y relacionados al factores estresantes y trastornos de personalidad, entidades diagnósticas mucho más prevalentes en el grupo de participantes con antecedente de intento suicida. En relación a la cantidad de comorbilidad psiquiátrica se encontró una clara tendencia a mayor presencia de comorbilidad en el grupo de participantes con intento suicida donde se encontró que alrededor del 40% tenían 3 o más diagnósticos en comparación con 20% del grupo de participantes sin intento suicida en los que el máximo número de diagnósticos fue de tres diagnósticos (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Características clínicas. Diagnósticos psiquiátricos</b>		
<b>Diagnóstico Psiquiátrico,</b>	<b>Con intento suicida n=79 (%)</b>	<b>Sin intento suicida n=70 (%)</b>
<b>Trastorno Depresivo Mayor</b>	66 (84)	46 (66)
<b>Trastorno bipolar</b>	6 (8)	12 (17)
<b>Trastorno de ansiedad</b>	29 (37)	34 (49)
<b>Trastorno Obsesivo Compulsivo y del espectro</b>	3 (4)	5 (7)
<b>Trastorno por consumo de sustancias</b>	12 (15)	11 (16)
<b>Trastornos relacionados al trauma y factores de estrés</b>	7 (9)	1 (1)
<b>Trastornos de la conducta alimentaria</b>	7 (9)	6 (9)
<b>Trastornos disociativos</b>	1 (1)	1 (1)
<b>Trastornos de síntomas somáticos</b>	0 (0)	1 (1)
<b>Trastornos de personalidad</b>	36 (46)	8 (11)
<b>Número de diagnósticos, n (%)</b>		
<b>1</b>	17 (22)	25 (36)
<b>2</b>	31 (39)	31 (44)
<b>3</b>	27 (34)	14 (20)
<b>≥4</b>	4 (5)	0 (0)

Igualmente se realizaron descriptivos respecto a características clínicas asociadas a la conducta suicida en donde se encontraron diferencias relevantes en torno a la presencia de conducta autolesivas con fin no suicida y la presencia de antecedente de violencia durante la infancia (abuso o negligencia psicológica, física o abuso sexual) encontrándose al menos el doble de la frecuencia de estas dos características para los participantes del grupo con antecedente de intento suicida, información congruente con lo reportado en la literatura. (Tabla 4).

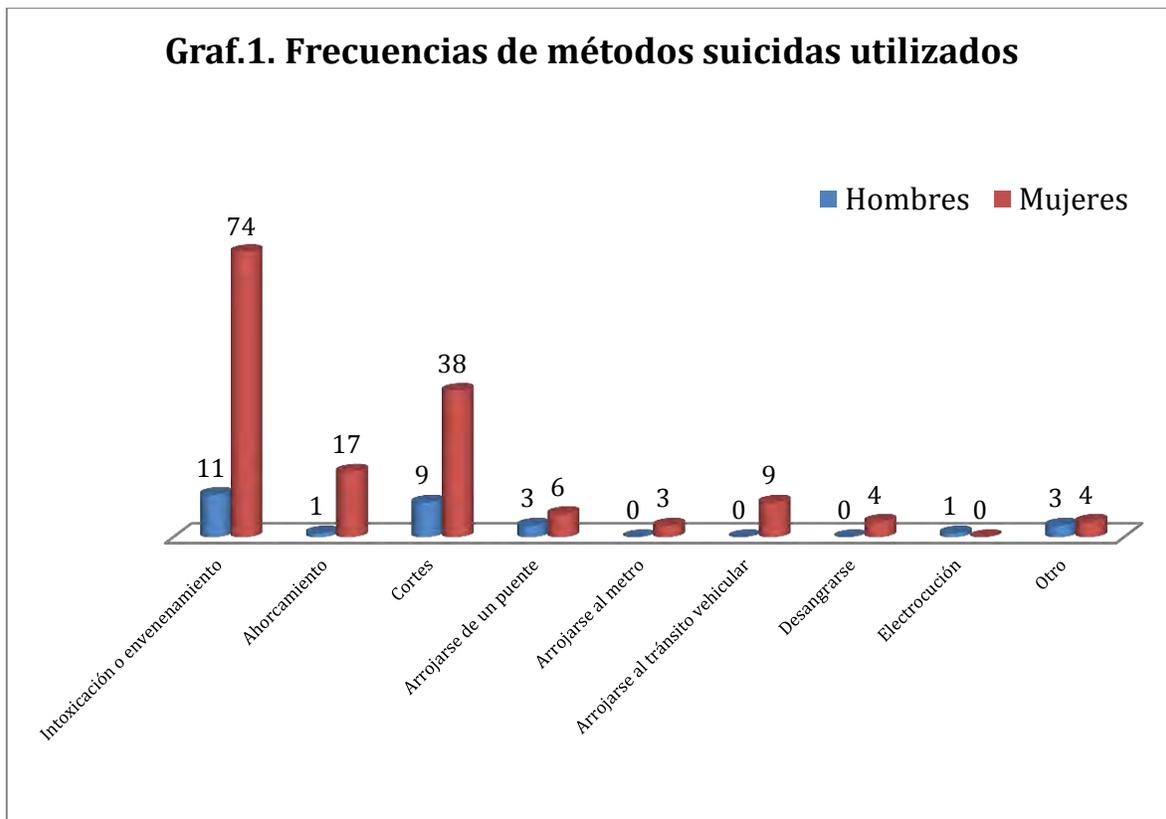
Tabla 4. Características clínicas		
Característica	Con intento suicida (n=79)	Sin intento suicida (n=70)
Autolesiones	51 (65)	19 (27)
Violencia en la infancia	34 (43)	18 (26)
Violencia en la edad adulta	17 (22)	16 (23)

### Características clínicas de los participantes con intento suicida

Como se aprecia en la Tabla 5, en general se puede mencionar que en la muestra captada las mujeres realizaron su primer intento suicida aproximadamente 4 años antes que los hombres y aunque el promedio total la relación Hombre: Mujer de intentos reportada en esta tesis (2:3) no se corresponde con la reportada en la literatura (1:4), conforme la cantidad de intentos va aumentando dicha relación se vuelve más evidente e incluso sobrepasa la relación habitual reportada.

Tabla 5. Características pacientes con antecedente de conducta suicida			
Característica	Hombres (n=17) ( $\bar{x}\pm DE$ )	Mujeres (n=62) ( $\bar{x}\pm DE$ )	Estadístico
Edad promedio de primer intento	23.7 $\pm$ 12.7	20.87 $\pm$ 9.7	t=0.99 p=.325
Edad promedio de último intento	24.0 $\pm$ 13.1	25.3 $\pm$ 10.7	t=0.41 p=.677
Promedio de intentos	1.58 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 2.0	<b>t=2.40 p=0.02</b>
<b>Número de intentos, n (%)</b>			
1	11 (64)	24 (39)	X <sup>2</sup> =3.9, gl=3, p=0.2675
2	3 (18)	17 (27)	
3	1 (6)	11 (18)	
≥4	2 (12)	10 (16)	

Respecto a los métodos más reportados en esta tesis se menciona que existieron un total de 85 intentos mediante intoxicación o envenenamiento de los que el principal agente fueron medicamentos, seguidos por al menos un total de 47 intentos realizados mediante cortes, independientemente del área o profundidad de los mismos y por último mediante ahorcamiento con un total de 18 intentos. En la población estudiada los hombres del grupo con intento suicida no realizaron intentos mediante desangramiento, arrojarse a vías del metro o al tránsito vehicular. Por otro lado se reportó un caso de intento mediante electrocución en un hombre sin que este método haya sido utilizado por las mujeres en este grupo de análisis. (Gráfico 1.)



## Comparativo de los fenotipos clínicos de interés para la conducta suicida.

Conforme a lo esperado, tras el análisis de los fenotipos clínicos de interés se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio aunque dichas diferencias no fueron significativas para todas las facetas de las clinimetrías utilizadas. (Tabla 6.)

Tabla 6. Análisis estadístico entre las muestras de participantes con y sin antecedente de suicidio				
Característica clínica	Con intento suicida (n=79) $\bar{x} \pm DE$	Sin intento suicida (n=70) $\bar{x} \pm DE$	T de student	Valor de p
<b>Fenotipo Impulsividad</b>				
<b>Impulsividad total</b>	62.4 ± 14.6	54.8 ± 17.1	2.904	<b>0.004</b>
<b>Atención</b>	8.5 ± 3.4	7.2 ± 3.4	1.57	0.12
<b>Impulsividad Motora</b>	15.6 ± 4.6	13.1 ± 4.7	3.314	<b>0.001</b>
<b>Autocontrol</b>	12.9 ± 4.1	11.5 ± 4.7	1.946	0.054
<b>Complejidad cognitiva</b>	11.7 ± 4.3	9.4 ± 4.6	3.148	<b>0.002</b>
<b>Perseverancia</b>	7.8 ± 2.9	7.5 ± 3.2	0.59	0.56
<b>Inestabilidad cognitiva</b>	5.9 ± 2.5	5.7 ± 2.5	0.45	0.65
<b>Fenotipo Agresividad</b>				
<b>Hostilidad</b>	0.67 ± 0.14	0.61 ± 0.15	2.485	<b>0.014</b>
<b>Ira</b>	0.70 ± 0.17	0.58 ± 0.18	4.023	<b>0.000</b>
<b>Agresividad física</b>	0.54 ± 0.19	0.49 ± 0.21	1.501	0.135
<b>Agresividad verbal</b>	0.60 ± 0.17	0.60 ± 0.16	0.006	0.99
<b>Fenotipo de factores de personalidad (NEO FFI)</b>				
<b>Apertura a la experiencia</b>	49 ± 13.6	48 ± 11.1	0.503	0.62
<b>Neuroticismo</b>	73.3 ± 10.6	63.3 ± 11.8	3.799	<b>0.000</b>
<b>Extraversión</b>	26.2 ± 14.9	29.9 ± 16.4	-1.425	0.156
<b>Responsabilidad</b>	35.9 ± 12.5	40.3 ± 12.1	-2.20	<b>0.03</b>
<b>Afabilidad</b>	37.1 ± 12.7	37.2 ± 13.6	-0.05	0.96

En relación al fenotipo clínico denominado “Impulsividad” valorado mediante la Escala de Barratt se encontró diferencias estadísticamente significativas en el puntaje total de Impulsividad y en las facetas de “Impulsividad Motora” y “Complejidad cognitiva” (Tabla 6).

Para el fenotipo “Agresividad”, se reportaron puntajes mayores y estadísticamente significativos para las facetas de “Ira” y “Hostilidad” de la escala de Buss y Perry (Tabla 6).

En relación al fenotipo de factores de personalidad valorado mediante la herramienta del NEO FFI se encontraron diferencias significativas en torno a dos facetas; primero se encontró un mayor grado de “Neuroticismo (N)” en los participantes que pertenecen al grupo con antecedente de intento suicida y este mismo grupo reportó un menor grado de “Responsabilidad (C)” evaluado mediante esta escala. (Gráfico 5). Estas diferencias se mantuvieron como estadísticamente significativas incluso al utilizar los ajustes de Welch y Brown-Forsythe (Tabla 6).

## Resultados genéticos

El análisis estadístico de las frecuencias de genotipos y alelos para el polimorfismo Val66Met del gen BDNF entre los grupos de comparación se realizó mediante la prueba *Chi Cuadrada* a través del programa Epidat 3.1.

La distribución de genotipos en la muestra del polimorfismo Val66Met del gen BDNF se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $\chi^2=1.5$ , 1 gl,  $p=0.215$ ). Posteriormente la muestra total de participantes se comparó con un grupo control de personas sin patología mental de una muestra perteneciente al laboratorio de farmacogenética y se encontró diferencias estadísticamente significativas por genotipos entre los grupos de comparación ( $\chi^2=12.36$ , gl=2,  $p=0.0021$ ). Sin embargo, no se encontró diferencias en el análisis alélico entre el grupo control sin patología psiquiátrica y la muestra total de participantes ( $\chi^2=1.28$ , gl=1,  $p=0.256$ ). (Tabla 7).

Polimorfismo Val66Met	Frecuencias genotipos			Frecuencias alélicas	
	GG	GA	AA	G	A
<b>Total casos (n=149)</b>	102 (0.68)	29 (0.20)	18 (0.12)	233 (0.78)	65 (0.22)
<b>Controles sanos (n=283)</b>	162 (0.57)	99 (0.35)	22 (0.08)	423 (0.75)	143 (0.25)

Posteriormente se realizó el análisis de las frecuencias comparando los grupos de interés para la presente investigación, es decir, las frecuencias entre el grupo de participantes con antecedente de intento suicida y el grupo de participantes sin intento suicida sin encontrar diferencias entre los genotipos ( $\chi^2=1.56$ , gl=2,  $p=0.456$ ) ni en relación a los alelos ( $\chi^2=1.63$ , gl=1,  $p=0.207$ ). (Tabla 8).

Polimorfismo Val66Met	Frecuencias genotipos			Frecuencias alélicas	
	GG	GA	AA	G	A
<b>Con intento suicida (n=79)</b>	52 (0.66)	15 (0.19)	12 (0.15)	119 (0.75)	39 (0.25)
<b>Sin intento suicida (n=70)</b>	50 (0.71)	14 (0.2)	6 (0.09)	114 (0.81)	26 (0.19)

Finalmente se realizó el análisis de frecuencia en relación a la presencia o ausencia del alelo A, (alelo de riesgo) sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativa en la distribución para ambos grupos. (Tabla 9.)

**Tabla 9. Análisis de frecuencia por portadores de Alelo de riesgo (A) del polimorfismo Val66Met de BDNF en los Participantes CON intento suicida (Casos) Vs Total participantes SIN intento suicida (Control)**

Polimorfismo Val66Met	Portador de alelo A	No portador de alelo A
Con intento suicida (n=79)	27 (0.34)	52 (0.66)
Sin intento suicida (n=70)	20 (0.29)	50 (0.71)

Una vez realizado el análisis de frecuencias de genotipos y alelos para las poblaciones del estudio se procedió a investigar asociaciones entre las variables clínicas de interés (fenotipos clínicos asociados a conducta suicida) y los genotipos de la población estudiada.

En primer análisis consistió en un análisis ANOVA entre los genotipos de la muestra total y las puntuaciones de las escalas clínicas (Tabla 10). Ante este primer análisis no se encontraron resultados significativos, es decir, no se reportaron asociaciones entre las facetas de los fenotipos clínicos estudiados con algún fenotipo específico.

**Tabla 10. Análisis por ANOVA de un factor entre genotipos del BDNF y escalas clínicas en población total.**

Característica	GG n=102 $\bar{X} \pm DE$	GA n=29 $\bar{X} \pm DE$	AA n=18 $\bar{X} \pm DE$	F	P
<b>Impulsividad total</b>	59.59 ± 16.08	55.62 ± 18.54	60.00 ± 12.54	.728	.485
<b>Atención</b>	8.02 ± 3.58	8.13 ± 3.73	8.50 ± 2.35	.147	.864
<b>Motora</b>	14.79 ± 4.80	13.13 ± 5.22	14.44 ± 3.88	1.347	.263
<b>Autocontrol</b>	12.09 ± 4.31	12.48 ± 4.64	12.66 ± 4.85	.178	.837
<b>Complejidad cognitiva</b>	10.87 ± 4.40	9.96 ± 5.27	10.22 ± 4.30	.520	.596
<b>Perseverancia</b>	7.82 ± 2.99	6.82 ± 3.14	8.27 ± 2.98	1.619	.202
<b>Inestabilidad cognitiva</b>	5.99 ± 2.50	5.06 ± 2.28	5.88 ± 2.72	1.556	.214
<b>Agresividad total</b>					
<b>Hostilidad</b>	.63 ± .14	.63 ± .17	.65 ± .10	.123	.884
<b>Ira</b>	.63 ± .18	.62 ± .19	.70 ± .16	1.444	.239
<b>Agresividad Física</b>	.51 ± .20	.52 ± .20	.53 ± .18	.086	.918
<b>Agresividad Verbal</b>	.59 ± .16	.60 ± .19	.63 ± .12	.559	.573
<b>NEO FFI</b>					
<b>Apertura a la experiencia</b>	49.68 ± 12.37	46.00 ± 11.46	45.83 ± 13.98	1.470	.233
<b>Neuroticismo</b>	70.17 ± 11.30	67.93 ± 13.64	72.55 ± 10.53	.893	.412
<b>Extraversión</b>	27.66 ± 15.64	28.10 ± 17.09	29.22 ± 13.75	.077	.926
<b>Responsabilidad</b>	38.30 ± 12.14	37.93 ± 13.95	36.33 ± 12.05	.190	.827
<b>Afabilidad</b>	37.35 ± 13.23	37.20 ± 13.99	35.61 ± 10.94	.135	.874

Posteriormente se dividió a la población total del estudio en relación a su portación del alelo de riesgo (47 participantes) y la no portación del alelo A (102 participantes) y se aplicó una prueba T buscando nuevamente algún tipo de asociación con los resultados de las escalas aplicadas, análisis del que no se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas. (Tabla 11).

**Tabla 11. Análisis por Prueba t entre portadores del alelo de riesgo (A) del BDNF vs no portadores y escalas clínicas en población total.**

Característica	Portador Alelo A (n=47) $\bar{x} \pm DE$	No portador Alelo A (n=102) $\bar{x} \pm DE$	t	p
<b>Impulsividad total</b>	57.29 ± 16.49	59.59 ± 16.08	.805	.422
<b>Atención</b>	8.27 ± 3.25	8.02 ± 3.58	.419	.676
<b>Motora</b>	13.63 ± 4.75	14.79 ± 4.80	1.368	.173
<b>Autocontrol</b>	12.55 ± 4.67	12.09 ± 4.31	.583	.561
<b>Complejidad cognitiva</b>	10.06 ± 4.87	10.87 ± 4.40	1.006	.316
<b>Perseverancia</b>	7.38 ± 3.13	7.82 ± 2.99	.822	.412
<b>Inestabilidad cognitiva</b>	5.38 ± 2.46	5.99 ± 2.50	1.381	.169
<b>Agresividad</b>				
<b>Hostilidad</b>	.64 ± .14	.63 ± .14	.055	.956
<b>Ira</b>	.65 ± .18	.63 ± .18	.852	.396
<b>Agresividad Física</b>	.52 ± .19	.51 ± .20	.399	.691
<b>Agresividad Verbal</b>	.61 ± .16	.59 ± .16	.765	.445
<b>NEO FFI</b>				
<b>Apertura a la experiencia</b>	45.93 ± 12.33	49.68 ± 12.37	1.720	.088
<b>Neuroticismo</b>	69.70 ± 12.63	70.17 ± 11.30	.229	.819
<b>Extraversión</b>	28.53 ± 15.75	27.66 ± 15.64	.313	.755
<b>Responsabilidad</b>	37.31 ± 13.14	38.30 ± 12.14	.448	.655
<b>Afabilidad</b>	36.59 ± 12.81	37.35 ± 13.23	.328	.744

Al no encontrarse asociaciones significativas en la población general y la distribución de genotipos o la presencia de alelos de riesgo se decidió realizar análisis ANOVA para cada grupo particular de participantes, tanto aquellos con antecedente de intentos suicidas como aquellos sin este antecedente, sin embargo nuevamente no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas respecto a los genotipos y los fenotipos clínicos de interés (Tablas 12 y 13 respectivamente).

**Tabla 12. Análisis por ANOVA de un factor entre los genotipos del BDNF y escalas clínicas en el grupo de participantes CON intento suicida (Casos)**

Característica	GG n=52 $\bar{X} \pm DE$	GA n=15 $\bar{X} \pm DE$	AA n=27 $\bar{X} \pm DE$	F	P
<b>Impulsividad total</b>	61.78 ± 15.28	64.26 ± 14.42	63.00 ± 12.22	.175	.840
<b>Atención</b>	8.40 ± 3.51	8.86 ± 3.87	8.58 ± 2.27	.108	.897
<b>Motora</b>	15.82 ± 4.88	15.40 ± 4.06	15.00 ± 4.11	.176	.839
<b>Autocontrol</b>	12.50 ± 4.12	13.80 ± 4.24	13.50 ± 3.96	.729	.486
<b>Complejidad cognitiva</b>	11.26 ± 4.29	13.33 ± 4.32	11.50 ± 4.27	1.359	.263
<b>Perseverancia</b>	7.82 ± 2.91	7.33 ± 2.96	8.41 ± 2.99	.454	.637
<b>Inestabilidad cognitiva</b>	5.96 ± 2.50	5.53 ± 2.32	6.00 ± 2.82	.182	.834
<b>Agresividad</b>					
<b>Hostilidad</b>	.65 ± .15	.70 ± .13	.66 ± .08	.521	.596
<b>Ira</b>	.69 ± .17	.69 ± .15	.71 ± .17	.071	.931
<b>Agresividad Física</b>	.52 ± .19	.60 ± .17	.53 ± .20	.851	.431
<b>Agresividad Verbal</b>	.58 ± .18	.62 ± .18	.62 ± .13	.372	.690
<b>NEO FFI</b>					
<b>Apertura a la experiencia</b>	50.05 ± 13.31	48.00 ± 14.13	45.58 ± 14.65	.570	.568
<b>Neuroticismo</b>	72.86 ± 11.01	74.8 ± 7.76	73.50 ± 12.32	.192	.826
<b>Extraversión</b>	25.59 ± 14.97	25.40 ± 17.37	30.00 ± 11.00	.451	.639
<b>Responsabilidad</b>	36.32 ± 11.70	34.80 ± 14.64	35.50 ± 13.71	.093	.911
<b>Afabilidad</b>	37.53 ± 13.46	33.93 ± 11.49	38.91 ± 10.35	.619	.541

**Tabla 13. Análisis por ANOVA de un factor entre genotipos del BDNF y escalas clínicas en grupo SIN intento suicida**

Característica	GG n=50 $\bar{X} \pm DE$	GA n=14 $\bar{X} \pm DE$	AA n=6 $\bar{X} \pm DE$	F	P
<b>Impulsividad total</b>	57.32 ± 16.71	46.3 ± 18.38	54.00 ± 11.88	2.35	.103
<b>Atención</b>	7.62 ± 3.64	7.35 ± 3.56	8.33 ± 2.73	.157	.855
<b>Motora</b>	13.72 ± 4.52	10.71 ± 5.35	13.33 ± 3.44	2.314	.107
<b>Autocontrol</b>	13.68 ± 4.51	11.07 ± 4.77	11.00 ± 6.35	.127	.881
<b>Complejidad cognitiva</b>	10.46 ± 4.53	6.35 ± 3.56	7.66 ± 3.32	5.56	<b>.006</b>
<b>Perseverancia</b>	7.82 ± 3.10	6.28 ± 3.33	8.00 ± 3.22	1.360	.264
<b>Inestabilidad cognitiva</b>	6.02 ± 2.53	4.57 ± 2.20	5.66 ± 2.73	1.850	.165
<b>Agresividad</b>					
<b>Hostilidad</b>	.61 ± .14	.55 ± .18	.62 ± .14	.930	.399
<b>Ira</b>	.57 ± .16	.55 ± .20	.70 ± .16	1.755	.181
<b>Agresividad Física</b>	.50 ± .21	.44 ± .21	.53 ± .16	.516	.599
<b>Agresividad Verbal</b>	.59 ± .14	.57 ± .20	.65 ± .12	.566	.571
<b>NEO FFI</b>					
<b>Apertura a la experiencia</b>	49.30 ± 11.44	43.85 ± 7.64	46.33 ± 13.83	1.406	.252
<b>Neuroticismo</b>	67.38 ± 11.02	67.57 ± 14.94	70.66 ± 6.08	2.340	.104
<b>Extraversión</b>	29.82 ± 16.17	31.00 ± 16.94	27.66 ± 19.30	.086	.918
<b>Responsabilidad</b>	40.36 ± 12.36	41.28 ± 12.85	38.00 ± 8.67	.152	.859
<b>Afabilidad</b>	37.16 ± 13.12	40.71 ± 15.94	29.00 ± 9.63	1.581	.213

Dada la ausencia de asociaciones ligadas a los genotipos en los grupos por separado, se dividió cada grupo de interés dependiendo de la portación o no del alelo de riesgo (A) y aunque no se reportaron asociaciones significativas para el grupo con antecedente de conducta suicida (Tabla 14) sí se encontraron resultados sobresalientes para el grupo sin antecedente de conducta suicida.

Ejemplo de esto es la tendencia que se encontró de mayor puntaje del fenotipo clínico “Impulsividad” para los participantes NO portadores del alelo de riesgo, resultado que estuvo cercano a alcanzar la significancia estadística ( $p=0.054$ ) además de que una de las facetas de la escala, Complejidad Cognitiva (procesos cognitivos vinculados a la conducta impulsiva) presentaron nuevamente mayor puntaje en el grupo NO portador del alelo de riesgo alcanzando la significancia estadística ( $t=3.691$ ,  $p=0.001$ ) (Tabla 15).

**Tabla 14. Análisis por Prueba t entre portadores del alelo de riesgo (A) del gen de BDNF y escalas clínicas en grupo de participantes CON intento suicida (Casos)**

Característica	Portador Alelo A (n=27) $\bar{x} \pm DE$	No portador (n=52) $\bar{x} \pm DE$	t	P
<b>Impulsividad total</b>	63.70 ± 13.25	61.78 ± 15.28	.552	.583
<b>Atención</b>	8.74 ± 3.20	8.40 ± 3.51	.416	.678
<b>Motora</b>	15.22 ± 4.01	15.82 ± 4.88	.553	.582
<b>Autocontrol</b>	13.66 ± 4.04	12.50 ± 4.12	1.200	.234
<b>Complejidad cognitiva</b>	12.51 ± 4.31	11.26 ± 4.29	1.224	.225
<b>Perseverancia</b>	7.81 ± 2.97	7.82 ± 2.91	.017	.986
<b>Inestabilidad cognitiva</b>	5.74 ± 2.52	5.96 ± 2.50	.371	.712
<b>Agresividad</b>				
<b>Hostilidad</b>	.68 ± .11	.65 ± .15	.481	.403
<b>Ira</b>	.70 ± .16	.69 ± .17	.324	.747
<b>Agresividad Física</b>	.56 ± .18	.52 ± .19	.933	.354
<b>Agresividad Verbal</b>	.62 ± .15	.58 ± .18	.865	.390
<b>NEO FFI</b>				
<b>Apertura a la experiencia</b>	46.92 ± 14.13	50.05 ± 13.31	.971	.335
<b>Neuroticismo</b>	74.22 ± 9.85	72.86 ± 11.01	.538	.592
<b>Extraversión</b>	27.44 ± 14.80	25.59 ± 14.97	.522	.603
<b>Responsabilidad</b>	35.11 ± 13.97	36.32 ± 11.70	.409	.683
<b>Afabilidad</b>	36.14 ± 11.08	37.53 ± 13.46	.461	.646

**Tabla 15. Análisis por Prueba t entre portadores del alelo de riesgo del BDNF y escalas clínicas en grupo SIN intento suicida**

Característica	No portador del alelo A (n=50) $\bar{x} \pm DE$	Portador del alelo A (n=20) $\bar{x} \pm DE$	t	p
<b>Impulsividad total</b>	57.32 ± 16.71	48.65 ± 16.77	1.95	<b>.054</b>
<b>Atención</b>	7.62 ± 3.64	7.6 ± 3.29	.032	.975
<b>Motora</b>	13.72 ± 4.52	11.50 ± 4.92	1.808	.075
<b>Autocontrol</b>	11.68 ± 4.51	11.05 ± 5.12	.508	.613
<b>Complejidad cognitiva</b>	10.46 ± 4.53	6.75 ± 3.46	3.691	<b>.001</b>
<b>Perseverancia</b>	7.82 ± 3.10	6.80 ± 3.31	1.217	.228
<b>Inestabilidad cognitiva</b>	6.02 ± 2.53	4.90 ± 2.35	1.702	.093
<b>Agresividad</b>				
<b>Hostilidad</b>	.61 ± .14	.57 ± .17	.017	.313
<b>Ira</b>	.57 ± .16	.60 ± .20	.610	.544
<b>Agresividad Física</b>	.50 ± .21	.47 ± .20	.522	.603
<b>Agresividad Verbal</b>	.59 ± .14	.60 ± .18	.134	.894
<b>NEO FFI</b>				
<b>Apertura a la experiencia</b>	49.30 ± 11.44	44.60 ± 9.57	1.622	.109
<b>Neuroticismo</b>	67.38 ± 11.02	63.60 ± 13.60	1.210	.230
<b>Extraversión</b>	29.82 ± 16.17	30.00 ± 17.23	.041	.967
<b>Responsabilidad</b>	4.36 ± 12.36	40.30 ± 11.62	.019	.985
<b>Afabilidad</b>	37.16 ± 13.12	37.20 ± 15.12	.011	.991

Finalmente como parte del análisis genético se decidió tomar a la población total portadora del alelo de riesgo (A) para realizar la búsqueda de asociación con alguno de los grupos de comparación en el estudio obteniendo una muestra de veintisiete sujetos para el grupo con antecedente de intento suicida portadores del alelo A y veinte sujetos para el grupo sin antecedente de intento suicida.

Mediante esta comparativa se lograron encontrar asociaciones estadísticamente significativas no previstas en análisis previos aunque de magnitud similar a las descritas en la comparación de fenotipos clínicos y la presencia o no de suicidio reportado en la sección de características clínicas (Tabla 16)

En este análisis se encontró que las puntuaciones en el fenotipo de “Impulsividad” ( $t=3.318$ ,  $p=.002$ ) así como las facetas de impulsividad motora ( $t=2.767$ ,  $p=0.009$ ) y complejidad cognitiva ( $t=5.079$ ,  $p=0.000$ ) eran mayores en el grupo con el alelo de riesgo y que además había cometido intento de suicidio en comparación con el grupo sin conducta suicida. En relación a este fenotipo de impulsividad también se encontró una tendencia a puntuaciones más altas en el rubro de <autocontrol> el cual hace referencia a que los participantes con antecedente de intento suicida tenían más dificultades en relación a esta actividad.

Respecto al fenotipo Agresividad se encontraron puntajes más altos en la faceta de “Hostilidad” en el grupo con el alelo de riesgo e intento suicida en comparación con el grupo sin antecedente suicida ( $t=2.43$ ,  $p=0.021$ ) así como una tendencia en la faceta de “Ira” hacia el grupo con la variable de interés.

Para finalizar en torno a los factores de personalidad contemplados a través del NEO FFI, se encontraron mayores niveles de Neuroticismo ( $t=2.962$ ,  $p=0.006$ ) sin que se haya encontrado en estos subgrupos diferencias en otros factores de personalidad. (Tabla 16.)

**Tabla 16. Análisis por Prueba t entre portadores del alelo de riesgo del BDNF del grupo Casos Vs Controles y escalas clínicas.**

Característica	Con intento de suicidio (n=27) $\bar{x} \pm DE$	Sin intento de suicidio (n=20) $\bar{x} \pm DE$	t	p
<b>Impulsividad total</b>	63.70 $\pm$ 13.25	48.65 $\pm$ 16.77	3.318	<b>.002</b>
<b>Atención</b>	8.74 $\pm$ 3.20	7.65 $\pm$ 3.29	1.139	.261
<b>Motora</b>	15.22 $\pm$ 4.01	11.5 $\pm$ 4.9	2.767	<b>.009</b>
<b>Autocontrol</b>	13.66 $\pm$ 4.04	11.05 $\pm$ 4.92	1.956	.057
<b>Complejidad cognitiva</b>	12.51 $\pm$ 4.31	6.75 $\pm$ 3.46	5.079	<b>.000</b>
<b>Perseverancia</b>	7.81 $\pm$ 2.97	6.8 $\pm$ 3.31	1.101	.277
<b>Inestabilidad cognitiva</b>	5.74 $\pm$ 2.52	4.90 $\pm$ 2.35	1.161	.252
<b>Agresividad</b>				
<b>Hostilidad</b>	.68 $\pm$ .11	.57 $\pm$ .17	2.43	<b>.021</b>
<b>Ira</b>	.70 $\pm$ .16	.60 $\pm$ .20	1.958	.056
<b>Agresividad Física</b>	.56 $\pm$ .18	.47 $\pm$ .20	1.726	.091
<b>Agresividad Verbal</b>	.62 $\pm$ .15	.60 $\pm$ .18	.393	.696
<b>NEO FFI</b>				
<b>Apertura a la experiencia</b>	46.92 $\pm$ 14.13	44.60 $\pm$ 9.5	.635	.529
<b>Neuroticismo</b>	74.22 $\pm$ 9.85	63.6 $\pm$ 13.60	2.962	<b>.006</b>
<b>Extraversión</b>	27.44 $\pm$ 14.80	30.00 $\pm$ 17.23	-.546	.588
<b>Responsabilidad</b>	35.11 $\pm$ 13.97	40.30 $\pm$ 11.62	-1.349	.184
<b>Afabilidad</b>	36.14 $\pm$ 11.08	37.200 $\pm$ 15.12	-.275	.784

## 11. DISCUSIÓN

La conducta suicida es un grave problema de salud pública reportando alrededor de un millón de muertes anuales en todo el mundo (1,2). El suicidio se sitúa entre las quince primeras causas de muerte en el mundo y en algunos países, como México, es la segunda causa en el grupo de edad de 10 a 24 años y la tercera en los de 25 a 44. Su tendencia es ascendente, estimándose que en 2020 la cifra de suicidios consumados será de 1,53 millones (2).

En torno a los factores precipitantes aunados a algunos factores de riesgo no modificables (sexo, raza, etc) se sabe que la presencia de trastornos mentales se objetiva en alrededor del 90% de las personas que consuman el suicidio (1,12,13), siendo los trastornos más frecuentemente asociados, la depresión, el abuso de sustancias, los trastornos psicóticos, los trastornos de la personalidad y los trastornos de ansiedad.

Desde la aproximación de las neurociencias y la generación de modelos explicativos integrativos, toma realce lo modelos de interacción genético-ambiental (58), aproximaciones a través de las cuales se han encontrado alteraciones consistentes y replicadas de modificaciones en sistemas de neurotransmisión serotoninérgica, adrenérgica, dopaminérgica (59), poliaminas y de forma reciente en sistemas GABAérgicos y Glutamatérgicos. Dentro de otros sistemas biológicos estudiados cobran relevancia los estudios realizados sobre cambios en sistemas hormonales como el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal, alteraciones en síntesis y uso de colesterol y a nivel intracelular los estudios que reportan alteraciones en los sistemas gliales, de comunicación intracelular (60,61) y alteraciones en las vías de señalización con impacto en la transcripción (62).

Estos hallazgos se corresponden a su vez con lo reportado en estudios genéticos, tanto estudios de asociación como en los modelos más recientes que utilizan la metodología de genoma completo. (60)

Desde estas dos aproximaciones uno de los candidatos potenciales a tener una mayor implicación en el riesgo biológico para la conducta suicida son los reportados para el Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (32), miembro de la familia de las neurotrofinas, y que juega un rol relevante en funciones como la regulación de la plasticidad cerebral, la estructura, sinapsis y en la regulación del número y fuerza de las conexiones sinápticas (24).

Basados en los resultados en otras poblaciones de la existencia de asociación entre la presencia del polimorfismo de nucleótido único (SNP) Val66Met (31,32) con la realización de intentos suicidas se planteó como objetivo principal determinar si existía o no esta asociación en una muestra de pacientes mexicanos que reciben atención en el INPRFM.

El presente trabajo de tesis no muestra asociación genética entre el gen BDNF y el intento suicida; y esto puede ser resultado de varios factores. Como primer dato a mencionar cabe resaltar el tamaño de muestra obtenido, el cual pudiese resultar insuficiente y más cuando se compara con estudios como el realizado por Vincze et al en 2008 (63) en el cual se obtuvieron al menos 176 participantes con antecedente de conducta suicida y 254 participantes sin dicho antecedente y quien reportó la presencia del alelo Val66MET como alelo de riesgo para conducta suicida violenta ( $p=0.01$ ); o comparado también con la muestra analizada mediante

meta-análisis de Zai y cols en 2012 (32) quien en su muestra reunió 433 participantes con intento suicida por 1371 participantes sin dicha conducta y quien brindó uno de los datos más relevantes para este polimorfismo observando en los portadores del alelo de riesgo un OR de 1.25 ( $p=0.008$ ) y un OR de 1.22 para los portadores homocigotos del alelo de riesgo (metionina) con una significancia estadística de 0.006.

A pesar de este primer dato a considerar no podemos adjudicar por completo la ausencia de asociación estadística al tamaño de muestra, también debemos considerar el aspecto de la heterogeneidad poblacional y en específico respecto a la heterogeneidad diagnóstica en la muestra, que si bien como se reporta en los resultados, existió una predominancia de trastorno depresivo mayor, la cantidad de diagnósticos y el tipo de diagnósticos son sumamente variables y esto cobra relevancia al comparar la metodología y criterios de inclusión utilizados para el presente estudio en relación a estudios como el de Iga y cols en 2007, (42) realizado en población japonesa, quien utilizó una muestra de pacientes únicamente con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor sin comorbilidades, aparentemente, y que encontró que la presencia del polimorfismo Val66Met confiere mayor riesgo de llevar a cabo intento suicida, hallazgo que logró encontrar con tan sólo 23 participantes con intento suicida y comparándolo con una muestra sin intento suicida y trastorno depresivo mayor de 131 participantes; así mismo en el estudio de Kim y cols, 2007 (46) en participantes con diagnóstico de trastorno bipolar quien únicamente requirió una muestra de 43 pacientes con intento suicida y 126 controles para reportar que la presencia del SNP homocigoto para Metionina de BDNF tenían mayor propensión y riesgo de cometer intento de suicidio.

Este tipo de ejemplos que se repiten en los estudios de Huang et al, 2007 (64) y Sarchiapone et al (43) en 2008, quienes encontraron asociaciones en muestras de pacientes con esquizofrenia y depresión mayor respectivamente, quienes ajustaron su muestra a padecimientos específicos encontrando asociación estadísticamente significativa para el alelo de riesgo a pesar de no tener muestras de participantes grandes.

Otro dato a considerar para no descartar una asociación entre el polimorfismo Val66Met de BDNF y conducta suicida en nuestra población tiene que ver directamente con la metodología utilizada de casos y controles, debido a que a través de esta metodología y la evaluación transversal no se contempla que en el grupo control pudiesen existir posteriormente eventos de intento de suicidio. Esto resulta relevante porque muchos de los estudios que reportan asociación del polimorfismo se han realizado mediante cohortes, ejemplo de esto es la realizada en una población caucásica analizada por Pregelj y cols en 2011 (65) quienes, con una muestra de 359 casos de suicidio consumado y 201 controles, reportan que la presencia de los genotipos Met/Met y Met/Val son factores de riesgo para suicidio consumado de forma violenta en mujeres caucásicas.

Otro ejemplo que muestra el impacto de la metodología es cuando comparamos este trabajo de tesis con una metodología de casos y controles pero de tipo postmortem, donde se califiquen como casos aquellos que finaron por suicidio sin tener un grupo control que se pensara equiparable al no tener datos precisos como los diagnósticos psiquiátricos, dificultades y deficiencias metodológicas que podemos observar como ejemplo en el meta-

análisis de Ratta Apha y cols en 2013 (66) en población asiática quien además no reporta asociación entre el polimorfismo y el suicidio.

A pesar de estas diferencias con algunas publicaciones de estudios de asociación genética, los resultados de esta tesis concuerdan con los reportados por Clayden en 2012 (67) quien con una muestra de 1700 casos con conducta suicida y 1371 controles no encontró asociación entre el polimorfismo de BDNF y la conducta suicida aunque cabe mencionar que él consideró dentro de su grupo de casos aquellos que contaban con intentos y suicidio consumado lo que marca una diferencia significativa con la metodología y grupos del presente trabajo de tesis.

Dentro de los resultados a mencionar como parte de esta discusión es sumamente relevante hablar del trabajo de Perroud y cols (68); Perroud estudió la interacción entre el polimorfismo BDNF rs6265 y la historia de abuso sexual en la infancia; en su estudio encontró que existía asociación entre la realización de intentos de suicidio violentos en los que habían sufrido abuso y que además eran portadores del genotipo Val/Val.

Otro ejemplo del impacto de los eventos adversos durante la infancia y BDNF lo brinda Zouk en 2007 (69) quien, si bien no encontró asociación con el polimorfismo rs6265 de BDNF, sí encontró asociación para otro polimorfismo de dicho gen y la realización de intentos de suicidio lo que también abriría la posibilidad a complementar este estudio con la presencia de otros polimorfismos. Estos dos ejemplos abren la posibilidad para un nuevo trabajo de investigación que indague esta posible asociación en paciente mexicanos.

En relación a los objetivos secundarios se puede citar que las asociaciones encontradas entre los fenotipos clínicos de impulsividad y agresividad son consistentes con la mayor parte de la literatura que existe al respecto.

Iniciando con el fenotipo clínico de Impulsividad, los hallazgos de este trabajo de tesis se asemejan en gran medida a los publicados por Colborn y cols en este mismo año 2017 (70) en su estudio realizado en población clínica de 152 pacientes que habían cometido intento de suicidio y su relación con rasgos de impulsividad también medidos mediante la escala de impulsividad de Barratt. En dicho estudio el autor reporta que la presencia de rasgos de impulsividad y en específico del factor de impulsividad motora se asocia con la presencia de más de un intento suicida en población clínica, resultado que se corresponde de idéntica manera con lo reportado en este protocolo de tesis aunque hay que considerar una diferencia sumamente relevante en torno a que la población de estudio fue una población de militares con psicopatología. Haciendo la comparativa de estos dos resultados con el meta-análisis de Anestis publicado en 2014 (71) en el que menciona que existe una asociación pequeña entre la impulsividad y la presencia de intentos de suicidio la asociación para este trabajo parece ser relevante al igual que los resultados reportados por otros autores como Maloney y cols en 2009. (72) en población con trastorno límite de personalidad, diagnóstico de alta prevalencia en nuestra muestra.

Asimismo, la asociación entre impulsividad y la conducta suicida encontrada en este trabajo se contrapone con algunas otras publicaciones, dentro de las que se puede mencionar los estudios de Grunebaum en 2005 (73) e Iancu y cols en 2010 (74) esto debido probablemente a diferencias metodológicas, principalmente las herramientas de medicación utilizadas en

dichos estudios y las poblaciones de estudio siendo para el primer caso únicamente pacientes con cuadros afectivos y en el segundo pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

En torno al fenotipo de Agresividad los resultados reportados en este trabajo de tesis se corresponden con los resultados de autores como Painuly y cols en 2007 (75) quien estudió dicha asociación en pacientes con diagnóstico de depresión, o el trabajo realizado de forma más reciente por Evren y cols publicado en 2011(76) quien utilizó la escala de agresión de Buss-Perry en una población clínica de pacientes con trastorno límite y uso de sustancias encontrando asociación de todos los factores de la escala asociados con la presencia de intentos suicidas en dicha población aunque siendo más significativa dicha asociación con los factores de Ira y Hostilidad, resultado que semeja de forma relevante lo plasmado en este trabajo. Otro trabajo que sustenta dicha relación es el realizado por Giegling y cols en 2009 (77) quien además estudió la asociación con otros factores de personalidad como el ya comentado factor de Impulsividad y con el rasgo de Ira sin embargo es importante mencionar que a la par de otros muchos autores, dicha asociación fue encontrada mediante otras herramientas clínicas como lo es el Inventario de temperamento y carácter (TCI por sus siglas en inglés) o el cuestionario de factores de agresividad.

Por último, en torno a los resultados respecto a los factores de personalidad del modelo de cinco factores la investigación ha sido relativamente más escasa y con resultados variables, sin embargo vale la pena comentar que los resultados de este trabajo de tesis están en armonía con lo reportado en estudios como el de Voracek, autor quien cuenta con varias publicaciones utilizando este modelo de factores de personalidad y su asociación con la conducta suicida y quien en su último trabajo, publicado en 2013 (78) y realizado en población rusa, reporta que el factor de Neuroticismo se asocia de forma positiva con la realización de intentos suicidas, asociación encontrada previamente por este autor también en población estadounidense (79).

Otra publicación que respalda los resultados de este trabajo son los publicados en 2015 por DeShong y cols (80) quien utilizó el modelo de Costa y Rae al buscar asociación entre factores de personalidad y la presencia de ideación suicida e intentos suicidas previos quien nuevamente encontró niveles elevados del factor Neuroticismo en los participantes con ideación al momento de la evaluación y en aquellos con antecedente de intentos suicidas en una población de estudiantes de psicología.

Se pueden citar como principales debilidades de este trabajo el no haber alcanzado la muestra que se había propuesto inicialmente y que tal vez ocasionó las frecuencias de genotipos y alelos que se observaban, no alcanzaran la significancia estadística.

Otras debilidades pueden ser en relación a la poca información que se logró obtener en torno a características clínicas que se saben confieren mayor riesgo para la presencia de psicopatología de mayor gravedad así como de conducta suicida como lo fue la presencia de autolesiones y en específico de Trauma en la infancia, este segundo el cual ha incluso demostrado tener efectos a nivel epigenético (62) sobre las personas receptoras de dichos eventos, y aunque en este caso en específico figura como una debilidad en la construcción de trabajo de tesis plantea otra línea de investigación.

## 12. CONCLUSIONES

- ❖ No se encontró asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen BDNF y la conducta suicida.
- ❖ Se encontró asociación entre los fenotipos clínicos de “Impulsividad” y “Agresividad” en el grupo de participantes con antecedente de intento suicida. Dentro del fenotipo de “Impulsividad”, hay una especial asociación de la conducta suicida con los factores de Impulsividad Motora y Complejidad Cognitiva.
- ❖ Dentro del fenotipo Agresividad los factores más asociados con la conducta suicida fueron la hostilidad e ira.
- ❖ Dentro del fenotipo “Factores de Personalidad” mediante la escala NEO FFI se encontró mayor grado de Neuroticismo y menor grado del factor Responsabilidad en el grupo de participantes con antecedente de intento suicida.
- ❖ La muestra total presentó mayor frecuencia del genotipo homocigoto de riesgo (AA) en comparación con una muestra control sin psicopatología.
- ❖ No se encontró asociación genética entre el BDNF y los fenotipos clínicos de riesgo para conducta suicida.
- ❖ En el análisis comparativo de los grupos con y sin intento suicida con base en la característica común de ser portadores del alelo de riesgo A se encontró mayores puntajes para “Impulsividad” (Total, motora y complejidad cognitiva), “Agresividad” (Hostilidad) y mayor grado de Neuroticismo en el NEO FFI.

### **13. BIBLIOGRAFÍA**

1. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009;373(9672):1372-81.
2. Organización Mundial de la Salud. Prevención del suicidio: un instrumento para trabajadores de atención primaria de salud. [Internet]. Ginebra: Departamento de Salud Mental y Toxicología, Organización Mundial de la Salud.
3. World report on violence and health [Internet]. Geneva: WHO; 2002.
4. Preventing Suicide. Program Activities Guide [Internet]. USA: Department Health & Human Services.
5. Chinchilla A, Correas J, Vega M. Manual de urgencias psiquiátricas. Barcelona: Masson; 2003.
6. Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA, et al. Suicidality and risk of suicide—definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a consensus statement. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(8):e1-e21.
7. Diekstra RFW. The epidemiology of suicide and parasuicide. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;371:9-20.
8. O'Carroll PW, Berman AL, Maris RW, et al. Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav*. 1996;26(3):237-5.
9. Silverman MM, Berman AL, Sanddal MD, O'Carroll PW, Joiner TE. Rebuilding the Tower of Babel: A Revised Nomenclature for the Study of Suicide and Suicidal Behaviors. Part 1: Background, Rationale, and Methodology. *Suicide Life Threat Behav*. 2007;37(3):248-63.
10. Silverman MM, Berman AL, Sanddal MD, O'Carroll PW, Joiner TE. Rebuilding the Tower of Babel: A Revised Nomenclature for the Study of Suicide and Suicidal Behaviors. Part 2: Suicide-Related Ideations, Communications, and Behaviors. *Suicide Life Threat Behav*. 2007;37(3):264-77.
11. De Leo D, Bertolote JM, Lester D. Self-directed violence. En: Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R, eds. *World Report on violence and health*. Geneva: World Health Organization; 2002. p. 183-212.
12. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4(37):1-11.
13. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Suicide and Suicidal Behavior. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):133-54

14. Mladovsky P, Allin S, Masseria C, et al. Health in the European Union. Trends and analysis. Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies; 2009.
15. Bertolote JM, Fleischmann A. A global perspective in the epidemiology of suicide. *Suicidologi*. 2002;7(2):6-8.
16. Vega Piñeiro M, Blasco Fontecilla H, Baca García E, Díaz Sastre C. El suicidio. *Salud Global Salud Mental*. 2002;4:2-15.
17. 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.
18. Gómez C, Borges G: Los estudios que se han hecho en México sobre la conducta suicida: 1966-1994. *Salud Mental* 1996; 19(1):45-56.
19. Crisafulli C, Calati R, De Ronchi D, et al. Genetics of suicide, from genes to behavior. *Clin Neuropsychiatry*. 2010;7(4/5):141-8.
20. Giner L. Diferencias en la conducta suicida. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
21. Crisafulli C, Calati R, De Ronchi D, et al. Genetics of suicide, from genes to behavior. *Clin Neuropsychiatry*. 2010;7(4/5):141-8.
22. Sakinofsky I. Treating Suicidality in Depressive Illness. Part I: Current Controversies. *Can J Psychiatry*. 2007;52(6S1):71S-84S.
23. Laje G, Paddock S, Manji H, et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1530-8.
24. Thoenen H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity. *Prog Brain Res*. 2000;128:183-191.
25. Schweigreiter R. The dual nature of neurotrophins. *Bioessays*. 2006;28:583-594.
26. Chao M.V, Rajagopal R, Lee F.S. Neurotrophin signaling in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:167-173.
27. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006;361:1545-1564.
28. Huang E, Reichardt L.F. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
29. Lu B, Pang P.T, Woo N.H. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:603-614.
30. Pang P.T, Teng H.K, Zaitsev E, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*. 2004;306:487-491.

31. Egan M.F, Kojima M, Callicott J.H, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112:257–269.
32. Zai C.C, Manchia M, De Luca V, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;30:1–6.
33. Mellstrom B, Torres B, Link W.A, Naranjo J.R. The BDNF gene: Exemplifying complexity in Ca<sup>2+</sup>-dependent gene expression. *Crit Rev Neurobiol*. 2004;16:43–49.
34. Duman R.S, Monteggia M. A neurotrophic model for stress-related hypophysiotropic CRH neurons: A dual hybridization histochemical study. *J Comp Neurol*. 2000;419:344–351.
35. Brunoni A.R, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:1169–1180.
36. Dwivedi Y, Rizavi H.S, Conley R.R, et al. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:804–815 ).
37. Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;136:29–37.
38. Kozicz T, Tilburg-Ouwens D, Faludi G, et al. Gender-related urocortin 1 and brain-derived neurotrophic factor expression in the adult human midbrain of suicide victims with depression. *Neuroscience*. 2008;152:1015–1023.
39. Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, et al. Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:258–267.
40. Cheeran B, Talelli P, Mori F, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol*. 2008;586:5717–5725
41. Kim B, Kim C.Y, Hong J.P, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val/Met polymorphism and bipolar disorder. Association of the Met allele with suicidal behavior of bipolar patients. *Neuropsychobiology*. 2008;58:97–103.
42. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with psychotic feature and suicidal behavior in

- Japanese major depressive patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B:1003–1006.
43. Sarchiapone M, Carli V, Roy A, et al. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology.* 2008;57:139–145.
  44. Schenkel L.C, Segal J, Becker J.A, et al. The BDNF Val66Met polymorphism is an independent risk factor for high lethality in suicide attempts of depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:940–944.
  45. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002;328:261–264
  46. Kim Y.K, Lee H.P, Won S.D, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:578–579.
  47. Lee B.H, Kim H, Park S.H, Kim Y.K. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord.* 2007;101:239–244.
  48. Dawood T, Anderson J, Barton D, et al. Reduced overflow of BDNF from the brain is linked with suicide risk in depressive illness. *Mol Psychiatry.* 2007;12:981–983.
  49. Lee B.H, Kim Y.K. BDNF mRNA expression of peripheral blood mononuclear cells was decreased in depressive patients who had or had not recently attempted suicide. *J Affect Disord.* 2010;125:369–373.
  50. Dwivedi Y, Rizavi H, Zhang H, et al. Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain: Effect of suicide. *Biol Psychiatry.* 2009;65:319–328.
  51. Barratt ES. Impulsiveness and aggression. En: Monahan J SH, ed. *Violence and mental disorder: developments in risk assessment.* Chicago: The University of Chicago Press; 1994.
  52. 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.
  53. Buss, A.H. y Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology,* 63, 452-459.
  54. Andreu JM; Peña ME, Graña JL. Adaptación psicométrica de la versión española del Cuestionario de Agresión. *Psicothema.* 2002. Vol. 14, nº 2, pp. 476-482.
  55. Costa, P. T., Jr., y McCrae, R. R. (1985). *The NEOPersonality Inventory manual.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. CostaP. T., Jr., y McCrae, R. R. (2008).

56. Inventario de Personalidad NEO Revisado (NEO PI-R). Inventario NEO reducido de Cinco Factores (NEO-FFI). Manual. 3ª edición. Madrid: TEA.
57. 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.
58. Ludwig B, Roy B, Wang Q, et al. The Life Span Model of Suicide and Its Neurobiological Foundation. (2017) *Front. Neurosci.* 11:74.
59. [www.thelancet.com/psychiatry](http://www.thelancet.com/psychiatry) Vol 1 June 2014 63
60. C. Ernst et al. Suicide neurobiology. *Progress in Neurobiology* 89 (2009) 315–333 317
61. L.M. Fiori, G. Turecki. *Neurobiology of Disease* 45 (2012) 14–22.
62. B. Roy, Y. Dwivedi. Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 72 (2017) 10–27.
63. Vincze I, Perroud N, Buresi C, Baud P, Bellivier F, Etain B, et al. Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. *Bipolar Disord* (2008) 10:580–7.
64. . Huang TL, Lee CT. Associations between brain-derived neurotrophic factor G196A gene polymorphism and clinical phenotypes in schizophrenia patients. *Chang Gung Med J* (2007) 30:408–13.
65. 3. Pregelj P, Nedic G, Paska AV, Zupanc T, Nikolac M, Balažic J, et al. The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide. *J Affect Disord* (2011) 128:287–90.
66. Ratta-Apha W, Hishimoto A, Yoshida M, Ueno Y, Asano M, Shirakawa O, et al. Association study of BDNF with completed suicide in the Japanese population. *Psychiatry Res* (2013) 209:734–6.
67. Clayden RC, Zaruk A, Meyre D, Thabane L, Samaan Z. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* (2012) 2:e166
68. Perroud N, Courtet P, Vincze I, Jausseint I, Jollant F, Bellivier F, et al. Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes Brain Behav* (2008) 7:314–22.
69. Zouk H, McGirr A, Lebel V, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007) 144B(8):996–1002.

70. Colborn VA, LaCroix JM, Neely LL. Motor impulsivity differentiates between psychiatric inpatients with multiple versus single lifetime suicide attempts. *Psychiatry Research* 253 (2017) 18–21.
71. Anestis, M.D., Soberay, K.A., Gutierrez, P.M., et al. Reconsidering the link between impulsivity and suicidal behavior. *Pers. Soc. Psychol. Rev.* 2014. 18 (4), 366–386.
72. Maloney, E., Degenhardt, L., Darke, S., et al. Impulsivity and borderline personality as risk factors for suicide attempts among opioid-dependent individuals. *Psychiatry Res.* 2009 169, 16–21.
73. Grunebaum, M.F., Keilp, J., Li, S., et al. Symptom components of standard depression scales and past suicidal behavior. *J. Affect. Disord.* 2005. 87 (1), 73–82.
74. Iancu, I., Bodner, E., Roitman, S., et al. Impulsivity, aggression and suicide risk among male schizophrenia patients. *Psychopathology.* 2010. 43 (4), 223–229.
75. Painuly, N., Sharan, P., Mattoo, S.K. Antecedents, concomitants and consequences of anger attacks in depression. *Psychiatry Research.* 2007, 153, 39–45.
76. Evren C, Cinar O, Evren B, et al. History of suicide attempt in male substance-dependent inpatients and relationship to borderline personality features, anger, hostility and aggression. *Psychiatry Research* 190 (2011) 126–131.
77. Giegling I , Olgiati P , Hartmann AM, et al. Personality and attempted suicide. Analysis of anger, aggression and impulsivity. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 1262–1271.
78. Voracek, M. Regional analysis of big five personality factors and suicide rates in Russia. *Psychological Reports.* 2013, 113, 31–35.
79. Voracek, M. Big five personality factors and suicide rates in the united states: a state-level analysis. *Perceptual and Motor Skills.* 2009, 109, 208–212.
80. DeShong HL, et al. Five factor model traits as a predictor of suicide ideation and interpersonal suicide risk in a college sample *Psychiatry Research* 226 (2015) 217–223.

## Anexo 1. Carta de consentimiento informado.



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### Título de la investigación:

Estudio de asociación del polimorfismo Val158Met del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y conducta suicida y su relación con los rasgos clínicos de impulsividad, agresividad y rasgos de la personalidad impunitivos del Instituto Nacional de Toxicología y Farmacología "Ramón de la Fuente y Múgica"

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL PARTICIPANTE

Diferentes estudios han determinado diferentes rasgos de personalidad que influyen y se vinculan con la conducta suicida. Asimismo, otros estudios han revelado que existen genes que guardan relación con dicha conducta, sin embargo hasta la fecha no se sabe con certeza cuáles y cuáles son los genes involucrados; de estos el gen BDNF resulta tener un potencial candidato vinculado a la conducta suicida por lo que es necesario ampliar el conocimiento de dicho rasgo. Conocer más acerca de la conducta suicida nos permitirá conocer las posibles causas de la misma, y podrá ayudar en un futuro a mejorar su manejo y prevención.

#### ¿De qué forma participará?

Se va a realizar una entrevista psiquiátrica en donde se aplicarán los cuestionarios, tomando espontáneamente 1 hora de su tiempo. Proporcionará una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml (una cucharada sopera) por medio de un piquete en un antebrazo, la cual contiene células de donde extraerán un ADN para el análisis genético. Además, autoriza al investigador a corroborar la información obtenida a través de su expediente clínico (nombre, sexo, edad, fecha de nacimiento, diagnóstico, desarrollo de síntomas, historial de hospitalizaciones, número y tipos de intentos suicidas (su plies). Acepta que su expediente clínico pueda ser consultado con fines de esta investigación.

Si

No

#### ¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

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 sea en cuestión de días. Se tomará especial cuidado con 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, recibirá atención por parte del investigador principal. En caso de que se detecte a través de la entrevista o a través de la información que otorga, que existe algún riesgo para su vida o integridad se le referirá al servicio de APC de esta institución, sabiendo que el costo de dicha valoración no se incluye por participar en este proyecto y, por ende, el costo de la misma correrá por cuenta del participante en caso de requerirla.

#### ¿Qué beneficio directo obtengo de mi participación en el proyecto?

El beneficio que obtiene de esta participación es que mediante los cuestionarios que se le aplicaran se obtendrá información respecto a características clínicas específicas de usted, mismas que pueden impactar de forma directa en las decisiones terapéuticas que tome su médico tratante con el que, en caso de que usted lo desee, se puede compartir la información obtenida. Desea que la información obtenida mediante los cuestionarios sea compartida con su médico tratante.

Si

No

#### ¿Cuáles son sus derechos como participante?

La participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar no afectará negativamente de ninguna manera a la calidad de la atención médica que reciba en esta institución. La participación voluntaria en el estudio de los genes asociados con la conducta suicida, así como de las características clínicas asociadas a ésta.

#### ¿Su participación en el estudio implica algún gasto adicional?

La entrevista y el análisis genético no tendrán costo para mí.



### **CONFIDENCIALIDAD:**

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

### **Contactor:**

Si tiene alguna pregunta, puede contactar al investigador: Dr. Gabriel Alvarado Uriel, tel. 1160 0000 extensión: 5073 o 2073.

### **Consentimiento y firmas:**

Ha hablado directamente con el investigador clínico responsable y 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 calidad médica 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 resultado de ATOM podrá ser destruido en el momento en que yo lo solicite. La custodia de este material estará a cargo de la Dra. Beatriz Cordero en el departamento de Farmacogenética de esta institución.

Recibe una copia de este formato de consentimiento informado.

---

Nombre y firma del Participante

Fecha:

---

Nombre y firma del Investigador

Fecha:

---

Nombre y firma del Testigo 1

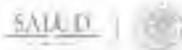
Fecha:

---

Nombre y firma del Testigo 2

Fecha:

## Anexo 2. Carta de consentimiento informado para el resguardo de muestras biológicas.



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL RESGUARDO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

#### Proyecto:

Esta es la descripción del primer (sunto Val66) del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y su relación con la conducta suicida y su relación con los fenotipos clínicos de impulsividad, agresividad y factores de la personalidad en pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñoz".

Usted acepta participar en el presente estudio que tiene como objetivo investigar si polimorfismo Val66Met del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se encuentra relacionado con la conducta que usted ha procurado. Sin embargo, existen otros genes también podrían estar involucrados en el desarrollo de dicho padecimiento. De tal manera, se le invita a que si a usted se le solicita por 5 años dejar al resguardo de la Dra. Rosalva Camacho Madaleno, en el departamento de Farmacogenética, para que en un futuro sean analizados otros genes que en este momento no están disponibles en el laboratorio.

Adicionalmente, su muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que lo solicite, sin que se vea afectada la atención médica que recibe 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 sólo serán consultados 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. Gabriel Abundis Cortés al número telefónico 4160.0000 extensión 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.

Si  No

Firma del participante:

Fecha:

### Anexo 3. Escala de Impulsividad de Barratt.



Folio: \_\_\_\_\_

#### Escala de Impulsividad de Barratt

**INSTRUCCIONES:** Las personas son diferentes en cuanto a la forma en que se comportan y piensan en distintas situaciones. Esta es una prueba para medir algunas de las formas en que usted actúa y piensa. No se debe pasar demasiado tiempo en ninguna de las cuestiones. Responda rápido y honestamente. He aquí la escala y muestra la escala que mejor necesite en su caso (de 0 a 4).

PREGUNTA	0 Nunca nada	1 Casi nunca	2 A veces	3 Siempre o casi siempre
1. Pierdo las cosas con facilidad.				
2. Hago las cosas sin pensar. a) ¿Cuál nunca me rombo las cosas a propósito. b) No me borro con facilidad.				
3. Mis pensamientos pueden tener gran velocidad. (Tengo pensamientos que van muy rápido en mi mente)				
4. Hago muchas cosas con una sola vez.				
5. Soy una persona con autocontrol.				
6. Me doy cuenta de la facilidad (o la no facilidad) con la que actúo.				
7. Actúo con regularidad.				
8. Si me siento difícil me quedo en la cama por largos períodos de tiempo.				
9. Pierdo las cosas cuidadosamente.				
10. Hago las cosas con un máximo de eficiencia (o de preparación) que puedo hacer (para la mayoría de las cosas).				
11. Hago las cosas con paciencia.				
12. Me gusta pensar sobre problemas complicados (preguntas sobre problemas complejos).				
13. Cambio de trabajo frecuentemente más de lo que queda en el mundo de trabajo por largos períodos de tiempo.				
14. Soy un impulsivo emocional.				
15. Me siento un fanático por cosas de las que me hablan por momentos. (Me aburre pensar en algo por períodos de tiempo)				
16. Me gusta ir a la cama y al despertar con los ojos cerrados.				
17. Hago las cosas en el momento en que se me ocurren.				
18. Soy una persona que piensa sin pensar (puedo olvidar mi mente de una sola cosa por un tiempo).				
19. Cambio de ideas a menudo (me mudo con frecuencia o me gusta vivir en el momento por períodos de tiempo).				
20. Me doy cuenta de cosas impulsivas que me.				
21. Terminó lo que empiezo.				
22. Comienzo y me muero con rapidez.				
23. Resuelvo los problemas experimentando (resolvo los problemas empleando una posición solitaria y siendo funcional).				
24. Gasto un esfuerzo o crédito más de lo que gano (gasto más de lo que gano).				
25. Hago las cosas más rápido.				
26. Me pierdo en las cosas cuando estoy pensando (a veces pierdo los sentimientos importantes cuando pienso).				
27. Me interesa más el presente que el futuro.				
28. Me siento inquieto en clases o charlas (me siento inquieto/a y tengo que ir a algún lado) (me siento inquieto/a).				
29. Prefiero el futuro (me interesa más el futuro que el presente).				

## Anexo 4. Cuestionario de Buss y Perry (AQ).



Folio: \_\_\_\_\_

### 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. Las respuestas serán solamente **ANÓNIMAS**. Por favor, seleccione la opción que mejor explique su forma de comportarse. Se le pide sinceridad a la hora de responder.

PREGUNTA	1. Completamente falso para mí.	2. Bastante falso para mí.	3. Ni verdadero ni falso para mí.	4. Bastante verdadero para mí.	5. Completamente 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, digo lo que realmente pienso.					
3. Me siento muy a menudo, pero solo me pasa en algunas.					
4. A veces soy bastante críptico.					
5. Si alguien 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 golpeándolo también.					
10. Cuando la gente me molesta, digo lo que pienso.					
11. Algunas veces me siento tan cansado como si estuviera al punto de estallar.					
12. Parece que siempre son otros los que consiguen las cosas que quieren.					
13. Me suele implicar en los peleas de no más de 10 minutos.					
14. Cuando la gente me está de acuerdo conmigo, no puedo evitar decirlo con ellos.					
15. Soy una persona controlada.					
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 algo para mí impulsivo.					
20. Sé que mis amigos se burlan a mis espaldas.					
21. Hay gente que me irrita hasta tal punto que lo quiero o pagarlo.					
22. Algunas veces pido los platos sin razón.					
23. Desconfío de desconfiar de otros amigos.					
24. No encuentro ninguna buena razón para pelear con una persona.					
25. Tengo dificultades para controlar mi genio.					
26. Algunas veces creo tanto que la gente se está riendo de mí a mis espaldas.					
27. He amenazado a gente que conozco.					
28. Cuando la gente se muestra esceptica en lo que digo, me pregunto qué quieren.					
29. He llegado a estar tan furioso que me he peleado.					

## Anexo 5. Inventario de personalidad reducido de cinco factores (NEO-FFI).



Folio \_\_\_\_\_

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

Por E. Costa y Robert McCrae

**Instrucciones:** Este cuestionario consiste de 27 afirmaciones en relación a su forma de ser o de comportarse. Por favor, lea cada ítem con atención. Debe marcar con un número su grado de acuerdo con cada pregunta (sólo una respuesta por pregunta). No hay respuestas correctas ni incorrectas, y no se debe dar un segundo pensamiento para cada ítem (una vez contestado, no se puede volver a leerlo). Contesto de forma sincera y exprese sus opiniones de la manera más precisa posible. No hay tiempo límite, pero intente responderle más rápido posible. No se omite ninguna afirmación de la respuesta. No existe NINGUNA respuesta ni blanco.

PREGUNTA	1. En total desacuerdo	2. Desacuerdo	3. Neutral	4. De acuerdo	5. Totalmente de acuerdo
1. A menudo me siento interesado por las cosas.					
2. Soy una persona tranquila y tranquila.					
3. A veces, cuando me quedo a contemplar una obra de arte, siento una profunda emoción o excitación.					
4. Me gusta pensar lo mejor de la gente.					
5. Parece que nunca soy culpado de algo.					
6. Me da un mal sueño cuando estoy ansioso.					
7. Me gusta escuchar a la gente hablar.					
8. La poesía tiene poco o ningún efecto sobre mí.					
9. A veces intento ayudar 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 voy con la mente pensativa a lugares alejados.					
12. Disfruto en las fiestas en las que hay mucha gente.					
13. Tengo algunas variedades 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 he vivido absolutamente nada.					
17. A veces considero exageradamente algo.					
18. Me despierto a cualquier hora que encuentre en el arte y la naturaleza.					
19. Si alguien me pide a alguien con quien yo también estoy dispuesto a pelear.					
20. Tengo mucho que pensar.					
21. A veces las cosas me parecen demasiado serios y sin esperanza.					
22. Me gusta tener mucha gente alrededor.					
23. Me siento abrumado por las decisiones importantes.					
24. Cuando me han ofendido, lo que intento es perdonar y olvidar.					
25. Al fin de emprender una acción, siempre considero sus consecuencias.					
26. Cuando estoy bajo una fuerte presión, a veces siento que me voy a desmoronar.					
27. No soy tan vivo ni tan animado como otras personas.					
28. Tengo muchas tentativas.					

PREGUNTA	1	2	3	4	5
	En total desacuerdo	Desacuerdo	Neutral	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
29. Mi camino de educación es similar al de mi gente					
30. Trato de haber mis líneas con cuidado, para que no haya que hablarlas otra vez					
31. A menudo me siento lento o incapaz					
32. Soy una persona muy activa					
33. Me gusta conocerme en un ensueño o fantaseo, y dejándome crecer y desarrollarme, explorar todas las 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 ordenado en mi trabajo					
41. Soy bastante estable emocionalmente					
42. Huyo de las multitudes					
43. A veces prendo el interés cuando la gente habla de cuestiones muy abstractas o teóricas					
44. Irá de ser humilde					
45. Soy una persona productiva, que siempre termina su trabajo					
46. Rara vez soy listo o doctrinado					
47. A veces me siento solitario					
48. Experimento una gran cantidad de emociones o sentimientos					
49. Creo en la mayoría de la gente con la que hago los negocios y trato digno					
50. En ocasiones primero actúo y luego pienso					
51. A veces hago las cosas impulsivamente y luego me arrepiento					
52. Me gusta estar dando en la sociedad					
53. Con frecuencia presto atención nuevas o de otros países					
54. Puedo ser ambicioso y temer de ser necesario					
55. Hay cosas productivas cosas que hacer que a veces lo que hago es no entender a ninguna					
56. Es difícil que yo pierda los estribos					
57. No me gusta mucho charlar con la gente					
58. Rara vez experimento sentimientos fuertes					
59. Soy muy orgulloso de mi reputación pública					
60. Muchas veces me preparo de antemano lo que tengo que hacer					