



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 cambios en la expresión del gen *NR3C1* en pacientes con
antecedente de eventos adversos en la infancia y su asociación con
intento suicida.**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA: Dr. Alan Jair Díaz Vivanco

Tutor teórico:

Dra. Griselda Iris Flores Flores

Tutor metodológico:

Dra. Beatriz Camarena Medellin

Instituto Nacional de Psiquiatría, Ciudad de México, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Suicidio introducción y conceptualización	4
Epidemiología del suicidio	6
El suicidio en México	7
Factores de riesgo	7
Factores precipitantes	9
Factores protectores	9
La resiliencia como un probable factor protector	10
Adversidades en la infancia	11
Eje Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal y el estrés	13
Genética del suicidio, alteraciones de los sistemas biológicos y su relación con las adversidades en la infancia	14
Gen del Receptor <i>NR3C1</i> y su relación con las adversidades en la infancia y el suicidio	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACIÓN	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
HIPÓTESIS.....	19
OBJETIVOS	20
Objetivo principal	20
Objetivos secundarios	20
METODOLOGÍA	20
Diseño del estudio	20
Población y muestra	20
Criterios de selección	21
Definición conceptual y operacional de las principales variables	22
Instrumentos de medición	23
Obtención de muestra y procedimiento.....	25
Análisis genético	25
Análisis estadístico	26
Flujograma de actividades.....	27
ASPECTOS ÉTICOS, FINANCIEROS Y DE BIOSEGURIDAD	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
RESULTADOS.....	30

Población de estudio y variables sociodemográficas	30
Datos clínicos	31
Trauma en la infancia	32
Resiliencia	33
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS	45

INTRODUCCIÓN

Suicidio introducción y conceptualización

La Organización Mundial de la Salud en 1986 definió el suicidio 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 cambios deseados”, mientras que definió el parasuicidio como “un acto sin resultado fatal mediante el cual, sin ayuda de otros la persona se autolesiona o ingiere sustancias con la finalidad de conseguir cambios a través de las consecuencias actuales o esperadas sobre su estado físico”.^{1,2}

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 hasta la gradación conductual creciente.^{1,2}

La conceptualización de la conducta suicida es compleja y algunos de los términos utilizados resultan poco operativo, 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. Los criterios de clasificación de la conducta suicida de Diekstra diferencian entre 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, 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.^{1,2}

Así mismo en el 2007, Silverman et al, 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.^{1,2}

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 de 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:

- a. Amenaza suicida: acto interpersonal, verbal o no verbal, que podría predecir una posible conducta suicida en el futuro cercano.
- b. Plan suicida: es la propuesta de un método con el que llevar a cabo una conducta suicida potencial.

Además añadieron los Tipos I, II y III.

- Tipo I: Cuando no existe intencionalidad suicida.
 - Tipo II: Cuando existe un grado indeterminado de intencionalidad.
 - Tipo III: Cuando existe alguna intencionalidad.
- 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 la vida. La conducta suicida puede o no provocar lesiones, provocarlas de diferente gravedad e, incluso, producir la muerte. Se considera conducta suicida:
- a. 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).
 - b. 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).
 - c. 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, independiente de la letalidad del método.

- d. Suicidio: muerte autoinfligida con evidencia implícita o explícita de que la persona tenía intencionalidad de provocarse la muerte.

Además se añadieron los tipos I y II:

- Tipo I: No provoca lesiones.
- Tipo II: Si provoca lesiones.^{1,2}

Epidemiología del suicidio

En la actualidad, el suicidio se sitúa entre las quince primeras causas de muerte en el mundo. 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 años. Su tendencia es ascendente, estimándose que en el año 2020 la cifra de suicidios consumados será de 1,53 millones. Sin embargo, los diferentes procedimientos de registro, así como los valores sociales y las prácticas culturales de cada país probablemente tienen un efecto en el registro de las defunciones y puede conducir a errores en la cuantificación del suicidio.^{1,2}

El suicidio representa un grave problema de salud pública con alrededor de un millón de muertes anuales en todo el mundo y se ha estimado que cada año se suicidan 14,5 personas por cada 100 000. Además sus repercusiones en el entorno son muy importantes, ya que la vida de los allegados se ven profundamente afectadas a nivel emocional, social y económico. En este sentido, los costes económicos asociados al suicidio se han estimado en EE.UU. en unos 25 000 millones de dólares anuales, entre gastos directos e indirectos.^{1,2}

Si los suicidios consumados representan alrededor de un millón de casos al año, los intentos de suicidio podrían ser 10 a 20 veces más numerosos, lo que traducido a tiempo equivale a una tentativa suicida cada tres segundos y un suicidio consumado cada cuarenta segundos. Respecto a la edad y al sexo existen importantes diferencia entre el suicidio consumado y los intentos de suicidio. Así mientras el primero suele producirse en hombres, los intentos son más habituales entre las mujeres jóvenes.^{1,2}

En los estudios de autopsia psicológica, la presencia de trastornos mentales se objetiva en alrededor del 90% de las personas que consuman el suicidio, 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, entre otros.^{1,2}

El suicidio en México

En 2015 se registraron 6285 suicidios, esto presenta una tasa de 5.2 fallecidos por lesiones autoinfligidas por cada 100 000 habitantes, el cual no varió con respecto al año anterior. Las entidades federativas que en 2015 tuvieron mayores tasas de suicidio por cada 100 000 habitantes fueron Chihuahua (11.4), Aguascalientes (9.9), Campeche (9.1) y Quintana Roo (9.1). Por su parte Guerrero (2.1), Morelos (2.3) y Veracruz de Ignacio de la Llave (3.0) presentaron las tasas más bajas.^{3, 4, 5, 6, 7.}

Las muertes por lesiones autoinfligidas son más comunes en hombres que en mujeres, del total de los fallecidos por esa causa, el 80.1% eran hombres y 19.9% mujeres, representando para ellos una tasa de 8.5 por cada 100 000 hombres y de 2.0 por cada 100 000 mujeres. Algunos estudios señalan que los grupos de los extremos de la vida presentan mayor riesgo de suicidio, en México se suele concentrar en edades jóvenes ya que resalta que 4 de cada 10 (41.3%) tenían de 15 a 29 años; así mismo, llama la atención que 3.7% tenían de 10 a 14 años de edad.^{3, 4, 5, 6, 7}

Al observar la edad según el sexo del fallecido, destaca que las mujeres se concentran más en edades jóvenes que los hombres, ya que 6 de cada 10 fallecidas por lesiones autoinfligidas (57.4%) eran menores de 30 años, situación que presentaron 42.0% de los hombres. En particular destaca la diferencia que existe entre hombres y mujeres que tenían 15 a 19 años, pues del total de mujeres fallecidas, 21.8% estuvo dentro de este grupo de edad, en tanto que, en los hombres 11.4% presentó tal característica.^{3, 4, 5, 6, 7}

Con respecto a las características del acto suicida, ocho de cada 10 se cometieron en la vivienda particular (76.2%), y el principal método empleado fue ahorcamiento, estrangulamiento o sofocación (79.3%).^{3, 4, 5, 6, 7}

Factores de riesgo

- **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. También se observan altas tasas en países nórdicos. ^{1,2}

- Género: la proporción de suicidios hombre / mujer es de 4:1 en países occidentales y entre 3:1 y 7.5:1 en el resto del mundo. Dos excepciones serían la India y China, en donde no hay claras diferencias respecto al género. 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. ^{1,2}
- Edad: aunque proporcionalmente las tasas de suicidio son más altas entre las personas de edad menor a los 45 años, fenómeno que parece existir en todos los continentes y que no está relacionado con los niveles de industrialización o riqueza. Sin embargo, tanto el suicidio consumado como el intento de suicidio son raros antes de la pubertad. En Europa, el suicidio en jóvenes ha ido aumentando entre 1980 y 2000, multiplicándose por cuatro su tasa. ^{1,2}
- Grupo étnico: parecen 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 en los afroamericanos de EE.UU. ^{1,2}
- 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. ^{1,2}

Los factores de riesgo pueden clasificarse en modificables e inmodificables. Los primeros se relacionan con los factores sociales, psicológicos, psicopatológicos y pueden modificarse clínicamente. Los factores inmodificables se asocian al propio sujeto o al grupo social al que pertenece y se caracterizan por su mantenimiento en el tiempo y porque su cambio es ajeno al clínico. ^{1,2}

- Modificables:
 - Trastorno afectivo.
 - Esquizofrenia.
 - Trastorno de ansiedad.
 - Abuso de sustancias.

- Trastorno de la personalidad.
- Otros trastornos mentales.
- Salud física.
- Dimensiones psicológicas.
- No modificables:
 - Heredabilidad.
 - Sexo.
 - Edad
 - Adolescentes y adultos jóvenes.
 - Edad geriátrica.
 - Situación laboral y económica.
 - Estado civil.
 - Creencias religiosas.
 - Apoyo social.
 - Conducta suicida previa.

Factores precipitantes

Ciertos sucesos de la vida, como acontecimientos vitales estresantes, factores psicológicos individuales o el fácil acceso a medios o métodos de suicidio, pueden servir como factores facilitadores del suicidio.^{1,2}

Factores protectores

Son aquellos que disminuyen la probabilidad de un suicidio en presencia de factores de riesgo, se dividen en:

- Personales:
 - Habilidad en la solución de conflictos o problemas.
 - Tener confianza en uno mismo.
 - Habilidad para las relaciones sociales e interpersonales.
 - Presentar flexibilidad cognitiva.
 - Tener hijos, más concretamente en las mujeres.
- Sociales o medioambientales:

- Apoyo familiar y social, no sólo la existencia de apoyo sino su fuerza y calidad.
- Integración social.
- Poseer creencias y prácticas religiosas, espiritualidad o valores positivos.
- Adoptar valores culturales y tradicionales.
- Tratamiento integral, permanente y a largo plazo en pacientes con trastornos mentales, con enfermedad física o con abuso de alcohol. ^{1,2}

La resiliencia como un probable factor protector

La resiliencia se ha definido como la capacidad para una adaptación exitosa al cambio, una medida de la capacidad para enfrentar el estrés o la resistencia emocional, el carácter de resistencia e invulnerabilidad, o la capacidad de prosperar frente a la adversidad. Por lo cual se considera que puede ser un factor de protección importante frente a la adversidad. ^{22, 28}

El concepto de resiliencia tiene sus raíces en las disciplinas biomédicas y psicológicas, particularmente en la psicología del desarrollo. Un conjunto de pruebas ha demostrado el efecto beneficioso de la resiliencia durante décadas. En el conocido estudio longitudinal realizado en la isla hawaiana de Kauai, los investigadores dieron seguimiento a 700 sujetos desde la infancia hasta la edad adulta, encontraron que aproximadamente un tercio creció bajo condiciones de alto riesgo como la pobreza, el divorcio de los padres o la enfermedad mental. Sin embargo, a medida que se convirtieron en adultos competentes y bien ajustados, 72 de estos niños de alto riesgo se denominaron "resistentes" a esos factores de riesgo. ^{22, 28}

El factor más destacado es la capacidad de un individuo para responder positivamente a los desafíos fisiológicos, psicológicos o sociales en el medio ambiente. Algunos incluso prosperan en las dificultades, extrayendo aspectos positivos o superando el funcionamiento anterior después de manejar los acontecimientos estresantes de la vida. ^{22, 28}

Algunos estudios han demostrado el efecto moderador de la resiliencia como rasgo de personalidad, sin embargo, solo unos pocos se han referido a adversidades infantiles y

resultados psiquiátricos al mismo tiempo. Con respecto al efecto amortiguador de la resiliencia, encontramos que hay un estudio transversal que ha abordado el efecto de interacción de los rasgos de resiliencia y el abuso infantil en la depresión, centrado en una muestra urbana de predominantemente afroamericanos.^{22, 28}

En un estudio realizado por Roy y Cols., se utilizó la Escala de Resiliencia de Connor-Davidson y el Cuestionario de Trauma Infantil (CTQ) en pacientes con intento de suicidio. Encontrándose resultados interesantes entre los cuales destacan que los pacientes que tenían antecedente de intento suicida puntuaron significativamente más bajos en la escala de resiliencia a diferencia de los que nunca habían intentado suicidarse. Sin embargo, no se pudo demostrar que los pacientes que habían experimentado adversidades en la infancia fueran menos resilientes que los que no tenían el antecedente de trauma.^{22.}

En un estudio realizado por Beutel y cols., ellos estudiaron el papel de la resiliencia en niños con adversidades en la infancia encontrando que la angustia y los síntomas somáticos estaban incrementados de manera importante en aquellos que reportaron adversidad infantil significativa en comparación con los que no; sus puntajes promedio fueron aproximadamente dos veces más altos. Los participantes con alta resiliencia tuvieron puntajes de síntomas más bajos que aquellos con baja capacidad de recuperación. Los autores confirmaron su hipótesis de la interacción entre la resiliencia y adversidad en la infancia al encontrar puntajes más altos de síntomas de ansiedad y somáticos en los participantes con alta adversidad infantil y baja resiliencia y puntajes más bajos de síntomas para aquellos con baja adversidad y alta resiliencia.²⁸

Adversidades en la infancia

Las experiencias adversas de la infancia se han descrito como eventos potencialmente traumáticos que pueden tener efectos negativos y duraderos sobre la salud y el bienestar, además de que dicha vivencia puede afectar de manera perjudicial el desarrollo del menor. Aunque los eventos traumáticos incluyen tanto eventos discretos y únicos como adversidades crónicas y es más probable que el estrés que inicia en la infancia sea una vía hacia una amplia gama de consecuencias negativas para la salud mental y física.²⁹

En el 2010, la Organización Mundial de la Salud publicó la relación que existe entre las adversidades en etapas tempranas de la vida y la psicopatología en la vida adulta,

encontrando como principales resultados los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos de comportamiento y trastorno por consumo de sustancias, mismos trastornos que se mantuvieron desde la infancia hasta la vida adulta.³⁰

Bruwer y Cols., realizaron un estudio en población africana que investigó sobre la presencia de adversidades en la infancia y el comportamiento suicida a lo largo de la vida, encontrando que más de un tercio de los encuestados con comportamiento suicida había experimentado al menos una adversidad en la infancia, siendo el abuso físico, la muerte de los padres y el divorcio como las más frecuentes. En particular, el abuso físico, el abuso sexual y el divorcio de los padres se identificaron como marcadores de riesgo significativos para presentar intentos de suicidio de por vida; mientras que el abuso físico y el divorcio de los padres correlacionaron significativamente con la ideación suicida. Haber presentado dos o más adversidades en la infancia se asoció con un riesgo dos veces mayor para intento suicida a lo largo de la vida. Por último, el efecto de las adversidades infantiles sobre tendencias suicidas varió a lo largo de la vida.³¹

La Encuesta Mundial de Salud Mental realizada en México en el 2005 en una muestra nacional representativa de adultos encontró que el 68% informa un evento traumático de vida incluyendo eventos agudos y crónicos. Además, encontraron que los traumas que ocurren en esferas privadas se experimentan por primera vez durante la infancia o la adolescencia.²⁹

Las adversidades encontradas en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica realizada en el 2005 fueron: una de cada cuatro personas había experimentado la muerte repentina o inesperada de un familiar o amigo cercano (26.9%), así como también, algún asalto en el que fueron amenazados con un arma (24.6%). Una de cada cinco (21.4%) había tenido algún accidente; en proporción similar, la población había sido testigo de violencia doméstica en su infancia (20.3%) y víctima de violencia física severa (apaleado) por parte de padres o cuidadores en la infancia (18.3%). El 16.3% ha sido testigo de la muerte o lesiones de una persona, el 13.7% experimentó algún desastre natural o provocado por el hombre. Una de cada diez personas ha sufrido alguna enfermedad grave; el 7.4% había sido golpeado por alguna persona que no eran los padres o la pareja, el 6% había sido golpeado por su pareja y el 5.4% reportó haber experimentado abuso sexual. Prevalencias menores, pero importantes de mencionar, fueron la violación con el 3.9% y la persecución o acoso con 3.7%.²⁹

Los resultados encontrados en niños y adolescentes son los siguientes: dos tercios (66,7%) de la población adolescente ha experimentado al menos una adversidad crónica, la más frecuente fue la adversidad económica (uno de cada cuatro adolescentes), seguida de la presencia de violencia doméstica (uno de cada cinco adolescentes), abuso físico, divorcio de los padres y otra pérdida parental importante (uno de cada siete adolescentes). Aunque, en general, los hombres y las mujeres experimentaron el mismo número de adversidades, existen diferencias de género en los tipos de adversidades experimentadas. Las mayores diferencias son por negligencia y abuso sexual; 7.2% de los niños reportaron negligencia en comparación con 4.3% de las niñas; el 3.0% de las niñas informan abuso sexual crónico en comparación con 0.4% de los niños.²⁹

Eje Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal y el estrés

El eje hipotálamo - hipófisis - adrenal (HHA) es activado por el estrés, posterior a dicha activación el hipotálamo secreta hormona liberadora de corticotropina (Corticotrophin releasing hormone, CRH por sus siglas en inglés) y vasopresina arginina, quien estimula a la hipófisis anterior para la secreción de hormona adrenocorticotropica, esta a su vez estimula la corteza adrenal lo que termina con la producción de cortisol. El cortisol mediante la activación de receptores de glucocorticoides en el hipocampo lleva a cabo un fenómeno de retroalimentación negativa lo que regula de manera general el eje HHA.⁹

El receptor a glucocorticoides es un receptor que pertenece a la subfamilia 3, grupo C miembro 1 (*NR3C1*), en algunos estudios se ha encontrado regulación a la baja en el hipocampo de individuos que han sido expuestos a adversidades en la vida temprana y por lo cual presentan una inhibición ineficaz de la secreción de CRH y una sobre-activación del eje HHA.⁹

Genética del suicidio, alteraciones de los sistemas biológicos y su relación con las adversidades en la infancia

La mayoría de los estudios han utilizado un enfoque de asociación de genes candidatos y se centraron particularmente en genes que codifican componentes del sistema serotoninérgico, dada la evidencia que sugiere que el comportamiento suicida se asocia con una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica. En particular, los genes que codifican para el transportador de serotonina, triptófano hidroxilasa y la monoamino oxidasa A, han sido ampliamente estudiados en los análisis genéticos debido a su papel en el metabolismo de la serotonina. Más recientemente, se han llevado a cabo estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en el comportamiento suicida para identificar nuevos loci.⁹

Los estudios en modelos animales sugieren claramente que la variación en el entorno de la vida temprana se asocia con cambios de la expresión de los genes que son importantes para las respuestas clave del comportamiento y el estrés. De hecho, los estudios en animales han demostrado que los procesos epigenéticos, en particular la metilación del ADN de diversos genes en diferentes estructuras cerebrales, median los cambios genéticos.

9

De particular interés en el contexto del comportamiento suicida se ha estudiado la regulación del eje HHA. La activación del eje HHA conduce a la liberación de cortisol, que es una hormona esteroide secretada en respuesta al estrés que promueve la excitación y la atención, entre otros cambios fisiológicos como se mencionó en el apartado anterior. En el HHA se ha reportado una hiperactivación en aquellos individuos con adversidades en la infancia, los cuales se han encontrado que son más propensos que los controles a mostrar una mayor capacidad de respuesta al estrés.

El comportamiento suicida está asociado con una sobre-activación del eje HHA y con una respuesta excesiva de cortisol ante el estrés. Esto se debe a una inhibición alterada de la retroalimentación de glucocorticoides. Se ha reportado que polimorfismos del gen del receptor de glucocorticoides *NR3C1* se encuentran asociados con la respuesta al estrés. Variaciones genéticas en dicho gen se ha relacionado con una disminución en la expresión del mismo, lo que puede contribuir a la vulnerabilidad de un individuo a las respuestas desadaptativas al estrés y su propensión a desarrollar patologías psiquiátricas. Esta hipótesis

es apoyada por evidencia de asociación de polimorfismos genéticos en el receptor de glucocorticoides con riesgo de trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.^{46, 47.}

En un estudio realizado *post mortem* en individuos que murieron por suicidio y con antecedente de abuso infantil grave tenían una marcada disminución en el nivel total del ARNm del *NR3C1* y en la traducción del exón 1m variante *NR3C1* ARNm, en comparación con individuos que murieron por suicidio y no tenían antecedentes de abuso infantil y controles no suicidas. Esta disminución de la expresión del ARNm se asoció con un aumento de la metilación en el promotor del exón 1f, particularmente en una región en la que se une el factor de transcripción de crecimiento nervioso inducido por la proteína A (NGFI-A), un hallazgo congruente en estudios realizados con roedores.^{9.} Sin embargo, el resto de cambios del gen *NR3C1* y su asociación con el intento suicida y las adversidades en la infancia se analizan con detalle en el siguiente apartado.

Gen del Receptor *NR3C1* y su relación con las adversidades en la infancia y el suicidio

El *NR3C1* es un gen que codifica para el receptor de glucocorticoides de la subfamilia nuclear 3 miembro del grupo C1, que puede funcionar como un factor de transcripción que se une a los elementos de respuesta de los glucocorticoides en los promotores de los genes sensibles a los glucocorticoides para activar su transcripción, y como un regulador de otros factores de transcripción. Este receptor se encuentra típicamente en el citoplasma, pero luego de la unión del ligando, se transporta al núcleo. Está involucrado en las respuestas inflamatorias, la proliferación celular y la diferenciación en los tejidos diana. Las mutaciones en este gen están asociadas con la resistencia generalizada a los glucocorticoides. El empalme alternativo de este gen genera diferentes variantes que codifican isoformas iguales o diferentes. Las isoformas adicionales resultantes del uso de sitios alternativos de iniciación han sido descritas y se ha demostrado que son funcionales, mostrando diversos patrones de tráfico de citoplasma a núcleo y distintas actividades transcripcionales.

Varios estudios en modelos animales, han sugerido que el ambiente regula el gen *NR3C1* a través de los cambios de metilación del ADN. Uno de los modelos mejor investigados es el cuidado materno en ratas, que utiliza variaciones naturales en los comportamientos cuantificables en madres lactantes. Las variaciones en el cuidado materno

tienen efectos marcados y estables en las respuestas endocrinas y de comportamiento en la descendencia; por ejemplo, el aumento de la estimulación táctil por parte de las madres reduce la respuesta al estrés y reduce el temor. Otros modelos animales, como los comportamientos abusivos maternos inducidos en ratas o el estrés en la vida temprana en ratones, han mostrado cambios en la metilación del ADN.^{9, 32, 33}

Estudios posteriores en modelos animales han demostrado que los procesos epigenéticos, en particular la metilación del ADN que involucran diferentes genes y estructuras cerebrales, median cambios biológicos. La metilación del ADN se refiere a la adición de un grupo metilo (CH₃) al carbono 5' de una base de citosina. La metilación del ADN ocurre comúnmente, pero no exclusivamente, en secuencias compuestas de citosinas seguidas de guaninas (conocidas como dinucleótidos CpG). La metilación de la citosina se asocia generalmente con la represión transcripcional, que se produce por interferencia con el reclutamiento y la unión de la maquinaria transcripcional a las regiones reguladoras de genes. Sin embargo, en estudios que identifican la metilación del ADN dentro del cuerpo del gen, se ha asociado con la activación transcripcional y la selección de transcripción alternativa. La metilación del ADN es teóricamente dinámica, pero este es solo el caso de una minoría de CpGs²⁰⁷ y, por lo tanto, la metilación del ADN es generalmente un proceso estable que está involucrado en el silenciamiento génico a largo plazo, incluida la inactivación del cromosoma X, la supresión de promotores alternativos y la supresión específica del tejido.^{34, 35, 36}

La primera evidencia de un efecto de las adversidades en la vida temprana en el epigenoma humano indicó que el abuso infantil o la negligencia severa en humanos regula tanto los patrones como los niveles de metilación de *NR3C1* en el hipocampo, lo que puede conducir a un aumento de la reactividad del eje HHA en humanos que han estado expuestos a maltrato infantil.³⁷ Así mismo, se ha encontrado que personas que murieron por suicidio y tenían antecedentes de abuso severo en la niñez tuvieron una disminución marcada en los niveles del ARNm total de *NR3C1* así como del ARNm de la variante del exón no traducida en comparación con las personas que murieron por suicidio y no tenían antecedentes de abuso infantil y controles sin intento suicida. Los estudios realizados *in vitro* sugirieron que este aumento de la metilación que se observó en personas que completaron el suicidio y que tenían antecedente de abuso podría interferir con la unión de factor de crecimiento nervioso inducido por el factor de proteína A del promotor *NR3C1*, dando como resultado una

disminución de la expresión del receptor de glucocorticoides.³⁷. En el estudio realizado por Van der Knaap y Cols., encontraron que la experiencia de los eventos estresantes de la vida en la adolescencia se asoció con una mayor metilación de *NR3C1*.⁴¹.

Yin, H, y Cols., en el 2016, estudiaron muestras de paciente con trastorno depresivo y comportamiento suicida, utilizando secuenciación de ARN extraído de la corteza prefrontal dorsal (área 9 de Brodmann) para examinar las diferencias de expresión tanto a nivel de gen como a nivel de isoforma, sin encontrar diferencias grupales en la expresión de los genes *FKBP5*, *SKA2* y *NR3C1*. Sin embargo, hallaron una menor expresión de *NR3C1* en la corteza prefrontal en la muestra de pacientes finados por suicidio en comparación con los controles finados por muerte súbita. Esto puede contribuir al riesgo de suicidio a través de una expresión reducida y una respuesta deficiente de receptores de glucocorticoides que conduce a una respuesta excesiva de HHA bajo estrés⁴⁸. Pérez- Ortiz, en un estudio llevado a cabo en el 2013 encontró menor expresión del gen del receptor de glucocorticoides *NR3C1* en la amígdala en una muestra de pacientes finados por suicidio en comparación con un grupo control⁴⁹. McGowan estudio la regulación epigenética del receptor de glucocorticoides *NR3C1* en el cerebro de personas expuestas a abuso en la infancia encontrando menor expresión de *NR3C1* en los suicidas con antecedentes de adversidad infantil⁵⁰. Por su lado, Roy y Cols, estudiaron cambios en la expresión de genes relacionados con el estrés en sangre periférica de pacientes con trastorno depresivo mayor con y sin ideación suicida grave. Encontrando regulación a la baja en la expresión de *BDNF* en un 66%, en el gen *NR3C1* en un 32%, en la variante 1e3 del gen *FKBP5* en un 25% en el grupo de personas que contaban con antecedente de trastorno depresivo mayor e ideación suicida. Mientras que *CRHBP* y *CRHR1* no mostraron diferencias significativas.⁴².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El suicidio es un problema de salud a nivel mundial que continua en crecimiento, y que además de las pérdidas humanas en todas las edades también representa un gasto destinado a salud importante, esto también debido a los problemas de salud secundarios a comportamientos suicidas no consumados y las alteraciones de la salud en los dolientes.

Por lo cual, la búsqueda de información que pueda contribuir a disminuir las tasas de suicidio resulta ser de gran relevancia.

Es conocido que los eventos adversos en la vida temprana, genera estrés constante en el individuo que la vive, dicho estrés genera una respuesta del eje HHA; si la adversidad persiste durante un tiempo suficiente, está respuesta al estrés genera un cambio permanente del eje. Algunas de las alteraciones propuestas que recientemente han sido objeto de estudios son las alteraciones encontradas a nivel de la expresión del gen *NR3C1*, *BDNF* y *FKBP5*.

Se conocen estudios que abordan las adversidades en la infancia como fuertes predisponentes para conducta suicida; sin embargo, no contamos con estudios que relacionen las adversidades tempranas, con cambios en la expresión del gen *NR3C1* y el fenómeno de suicidio en la población mexicana.

JUSTIFICACIÓN

Si hablamos del problema de salud pública que representa el suicidio, los esfuerzos por llevar a cabo estudios que ayuden a mejorar el entendimiento que se tiene de este fenómeno ha tomado cada vez más fuerza actualmente, gran parte de la investigación ha tenido el fin detectar las características clínicas, factores precipitantes y desencadenantes, así como los factores de riesgo en las personas que presentan esta conducta, quedando poco estudiada la investigación acerca de los componentes biológicos que pueden influir en este fenómeno y que al menos hipotéticamente nos pudiera ayudar a mejorar la comprensión del suicidio.

Afortunadamente el estudio de los componentes biológicos del suicidio ha tomado un auge importante en las últimas décadas, cuyo fin es dar una visión integral de dicho fenómeno. Así mismo sabemos que las adversidades vividas en la infancia son un factor de riesgo para la conducta suicida y para la psicopatología en general, estudiar la influencia que tiene la exposición a eventos adversos en la infancia sobre cambios en los niveles de expresión de genes nos ayudará a entender el impacto que tienen en la conducta suicida, lo

cual nos puede ayudar a generar y orientar sobre estrategias de prevención del suicidio en poblaciones específicas.

Tomando de referencia estos supuestos, se ha intentado dar respuesta con el surgimiento de múltiples genes candidatos e hipótesis respecto a los factores biológicos vinculados en el fenómeno del suicidio. Tomando en consideración las adversidades en la infancia como potente factor predisponente para la conducta suicida relacionado con cambios en el eje HHA, reportes de asociación con polimorfismos genéticos, pero se cuenta con pocos estudios acerca de la expresión del gen *NR3C1*, el cual es uno de los genes candidatos más interesantes para estudiar. Actualmente no se cuenta con estudios en población mexicana que revelen esta posible asociación a pesar de los altos grados de violencia, y otras adversidades importantes en nuestra población.

Por último, si la flexibilidad cognitiva, se ha considerado como un factor protector para el comportamiento suicida y la resiliencia es justo la capacidad de adaptarse a los cambios, el estudiar esta última variable nos ayudaría a entender en primera instancia, si la adversidad temprana moldea estos rasgos de resiliencia y después si el tener menor resiliencia condiciona una vulnerabilidad para mostrar comportamiento suicida a lo largo de la vida. Lo anterior es respaldado por algunos estudios realizados en población con trauma infantil y comportamiento suicida, donde a grandes rasgos se ha encontrado un menor puntaje en instrumentos que miden resiliencia en participantes con intento suicida. Sin embargo, estos estudios no han sido replicados en la población mexicana, y el conocer esta variable, nos ayudaría a entender y a favorecer estrategias que mejoren la resiliencia desde edades tempranas en niños receptores de trauma.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen cambios en la expresión del gen *NR3C1* en pacientes con el antecedente de adversidades en la infancia y que presentaron intento suicida?

HIPÓTESIS

Los pacientes con intento suicida que presentan el antecedente de adversidad en la infancia presentan diferencias en los niveles de expresión del gen *NR3C1* comparado con los que no presentan intento suicida.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar diferencias en los niveles de expresión del gen *NR3C1* en pacientes con intento suicida y el antecedente de adversidades en la infancia comparado con pacientes sin intento suicida.

Objetivos secundarios

- Determinar si los pacientes con intento suicida que presentan el antecedente de adversidades en la infancia presentan puntuaciones más bajas en la escala de resiliencia comparado con los que no presentan intento suicida.
- Determinar si los pacientes con intento suicida que presentan el antecedente de adversidad en la infancia presentan niveles de expresión del *NR3C1* diferentes a los que no presentan intento suicida.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

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

Población y muestra

- La población de estudio serán pacientes que se atiendan en el INPRFM en los servicios de consulta externa, Atención Psiquiátrica Continua (APC) u hospitalización con el antecedente de al menos la realización de un intento suicida a

lo largo de su vida (n=26) y pacientes que cuenten con diagnóstico psiquiátrico sin antecedente a lo largo de su vida de realización de intento suicida (n=26) que acepten participar de forma consentida en el estudio. El poder de la muestra fue calculado con el programa estadístico R versión 3.5.1, utilizando el paquete estadístico “pwr versión 1.2-2” para un cálculo de la muestra basado en las fórmulas de Jacob Cohen. Obteniendo un tamaño de la muestra de 26 sujetos por cada uno de los dos grupos planteados para obtener un poder estadístico de $\beta=0.8$ y un tamaño del efecto mediado, con un nivel de significancia de 0.05 para la estandarización del método de expresión. Con base en la estandarización, se calculará el poder estadístico de la muestra *a posteriori* tomando en cuenta la varianza real obtenida de los grupos.

Criterios de selección

- ***Participantes con y sin antecedente de intento suicida:***

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes mexicanos, con 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 que sepan leer y escribir
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

- **Criterios de exclusión**

- 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 Esquizaafectivo)

- Pacientes con alteración en el estado de consciencia.
- Pacientes que utilicen sustancias esteroideas.
- Pacientes con enfermedad de la hipófisis anterior (hipopituitarismo y enfermedad de Cushing)
- Pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria.
- Pacientes con diagnóstico clínico de discapacidad intelectual.
- Pacientes o familiares que rechacen colaborar en el estudio, de acuerdo con 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.

Definición conceptual y operacional de las principales variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Edad (años)	Dimensional	Entrevista clínica
Género	Categórica	Entrevista clínica
Estado civil (con o sin pareja)	Categórica dicotómica	Entrevista clínica
Escolaridad (años)	Dimensional	Entrevista clínica
Diagnóstico	Categórica	Criterios DSM 5
Expresión del gen <i>NR3C1</i>	Cuantitativa	Genotipificación
Intento suicida	Dicotómica	A utilizar definición operativa. Intento de suicidio se define como la conducta autolesiva con un resultado no fatal en la cual hay evidencia de que la

		persona tuvo algún nivel de intención de matarse así misma. Un intento de suicidio puede o no puede resultar en lesión
Adversidades en la infancia	Dicotómica	Childhood Trauma Questionnaire SF. • Se identificará como presencia, si califica en la escala de gravedad como: bajo a moderado, moderado a severo o severo extremo. En cualquier subescala. • Se identificará como ausencia si califica en la escala de gravedad como: ninguno o mínimo. En todas las subescalas.
Resiliencia	Dimensional	Escala de Resiliencia de Connor-Davidson

Instrumentos de medición

- **Escala de Resiliencia de Connor-Davidson:** Esta es una escala que consta de 25 ítems que se responden en una escala desde 0= “en absoluto” hasta 4=”siempre”. El constructo se compone de cinco factores (Connor & Davidson, 2003): persistencia-tenacidad-autoeficacia (ítems: 10- 12, 16, 17, 23-25); control bajo presión (6, 7, 14, 15, 18, 19, 20); adaptabilidad y redes de apoyo (1, 2, 4, 5, 8); control y propósito (13, 21, 22) y espiritualidad (3, 9). Las puntuaciones de cada ítem se suman y se interpreta que, a mayor puntuación en cada dimensión, más indicadores de resiliencia el individuo. Las puntuaciones totales oscilan entre 0 y 100; a mayores puntuaciones, mayor resiliencia. Posee buenas propiedades, con un alfa de Cronbach de 0,89 (población general) y una fiabilidad test-retest de 0,87 (personas con TAG y TEPT).²¹.
- **The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ):** es el autoinforme más utilizado para la evaluación de experiencias traumáticas en la infancia. Contempla cinco tipos de traumas infantiles: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, abandono físico

y abandono emocional. El CTQ consta de 70 ítems en formato tipo Likert de 5 categorías (0= “nunca”; 5=“muy a menudo”). La consistencia interna, en estudios internacionales, es alta, tanto para la escala total (0,98), como para los diferentes factores, oscilando entre 0,79 y 0,94. Del mismo modo, la fiabilidad test-retest para toda la escala es de 0,88, mientras que para los factores individuales se situó entre 0,80 y 0,83. Posteriormente, Bernstein et al. (2003) han desarrollado una versión corta, The Childhood Trauma Questionnaire-Short Form (CTQ-SF), compuesta por 28 ítems. El CTQ-SF ha sido traducido y adaptado a varios idiomas, mostrando adecuadas propiedades psicométricas (Grassi-Oliveira y cols., 2014). Recientemente el CTQ-SF ha sido adaptado y traducido al castellano por Hernández y cols. (2013) en una muestra de 185 mujeres con diferentes trastornos mentales, presentando adecuadas propiedades psicométricas. El coeficiente alfa de Cronbach se sitúa entre 0,66 y 0,94. El análisis factorial apoyó la estructura de cinco factores propuesta inicialmente por Bernstein et al. (2003). Del mismo modo, la correlación entre los factores es alta, oscilando entre 0,29 y 0,50.²⁵ De acuerdo con las normas del manual CTQ, la gravedad de cada trauma debe clasificarse como:

- Abuso emocional:
 - Ninguno o mínimo: igual a 8 puntos o menor.
 - Bajo a moderado: de 9 a 12 puntos.
 - Moderado a severo: de 13 a 15 puntos.
 - Severo extremo: más de 15 puntos.
- Abuso físico:
 - Ninguno o mínimo: igual a 7 puntos o menor.
 - Bajo a moderado: de 8 a 9 puntos.
 - Moderado a severo: de 10 a 12 puntos.
 - Severo extremo: más de 12 puntos.
- Abuso sexual:
 - Ninguno o mínimo: igual a 5 puntos o menor.
 - Bajo a moderado: de 6 a 7 puntos.
 - Moderado a severo: de 8 a 12 puntos.
 - Severo extremo: más de 12 puntos.
- Negligencia emocional:
 - Ninguno o mínimo: igual a 9 puntos o menor.

- Bajo a moderado: de 10 a 14 puntos.
- Moderado a severo: de 15 a 17 puntos.
- Severo extremo: más de 17 puntos.
- Negligencia física:
 - Ninguno o mínimo: igual a 7 puntos o menor.
 - Bajo a moderado: de 8 a 9 puntos.
 - Moderado a severo: de 10 a 12 puntos.
 - Severo extremo: más de 12 puntos.⁴³

Obtención de muestra y procedimiento

Se seleccionaran 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 indique la realización de una citometría hemática de control o por invitación del investigador para participar en el estudio se proporcionará para su lectura y revisión la carta de consentimiento informado al paciente. Una vez el paciente acepte participar en el estudio, se realizará la toma de muestra (6 ml), se colocará en un tubo vacutainer para la extracción del RNAm y análisis genético de *NR3C1*. Posteriormente, se realizará la valoración de los pacientes mediante una entrevista clínica y aplicando las escalas de Resiliencia de Connor-Davidson y el Cuestionario de Trauma en la infancia. Los datos obtenidos de las escalas se colocarán en una base de datos.

Análisis genético

Extracción de ARN

Se tomarán aproximadamente de 6 mL de sangre periférica en tubos Vacutainer con EDTA como anticoagulante, la cual se almacenará a 4°C por un periodo no mayor a 2 horas posteriores a la colecta. El ARN será obtenido del paquete de linfocitario (*Buffy coat*) a partir del método de TRIzol (Thermo Fisher Scientific) para posterior mente almacenarlo a -70°C en agua tratada con dietil-policarbonato al 1%.

Evaluación de la calidad y la integridad de ARN

La cuantificación del ARN se llevará a cabo mediante la medición de la absorbancia con el espectrofotometro Nanodrop (Thermo Fisher Scientific). Cumpliendo con los estándares de pureza con un cociente de A260/A280 entre 1.8 y 2.2.

La calidad del ARN se evaluará mediante un gel de agarosa al 2%, corriendo 500ng por muestra. Se considerará integro el ARN cuando se logren distinguir nítidamente las bandas correspondientes al ARN ribosomal 28S y 18S.

Retro-transcripción

La transcripción reversa (RT) es una técnica que permite sintetizar ADN complementario (ADNc) a partir de moléculas de ARNm. Para la obtención de ADNc se llevará a cabo el protocolo propuesto por el Kit SuperScript IV VILO Master Mix (Thermo Fisher Scientific) con apoyo del termociclador iCycler (BioRad).

Análisis de expresión de los transcritos de *NR3C1*

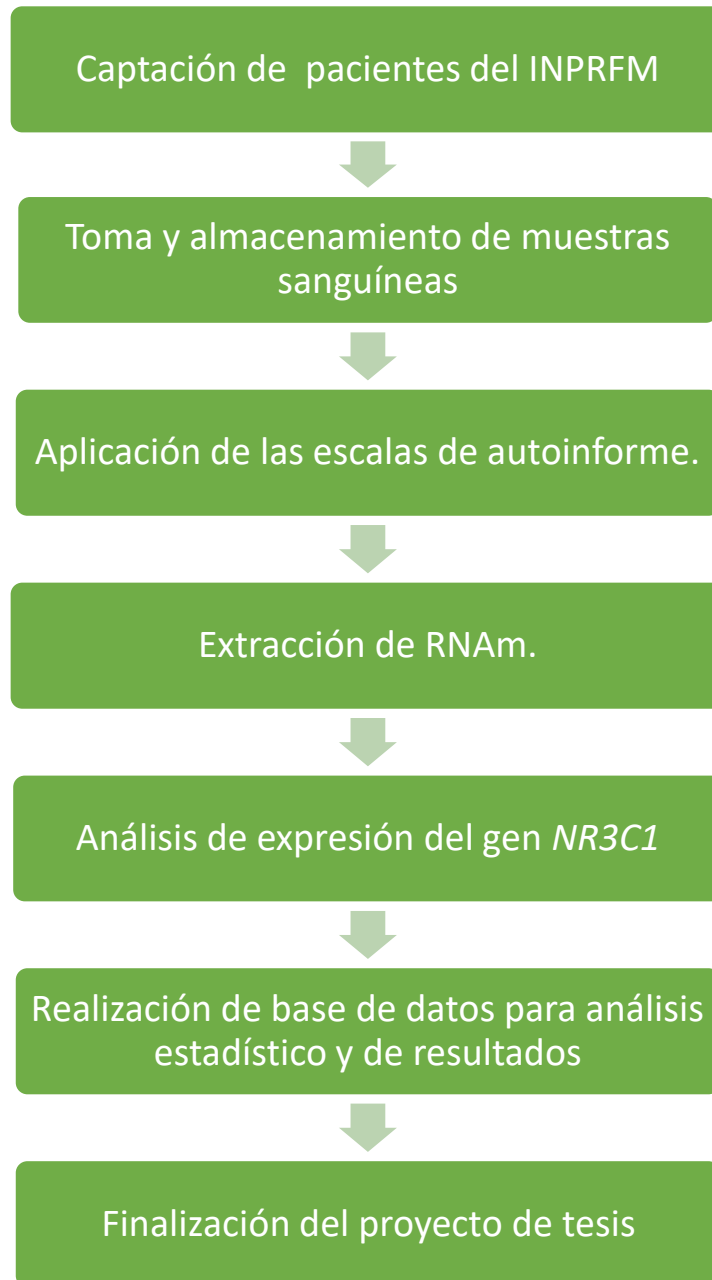
Se analizará la expresión del gen *NR3C1* por medio de PCR en tiempo real en el termociclador 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems), mediante el uso de sondas TaqMan. Para el gen *NR3C1* se utilizará la sonda hs00366363_m1 y como gen endógeno se utilizará a la β -actina (hs99999903_m1).

Análisis estadístico

Para el análisis de las características clínicas y demográficas, se utilizará 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 (χ^2) para contrastes categóricos y análisis por ANOVA para contrastes continuos.

Flujograma de actividades



ASPECTOS ÉTICOS, FINANCIEROS Y DE BIOSEGURIDAD

Todas las personas que decidan participar de manera voluntaria en el presente estudio recibirán una carta de consentimiento informado por escrito además de explicarse la misma por el personal médico a cargo del presente estudio. El nivel de riesgo por su participación en el estudio es mínimo, lo cual implica la toma de muestra sanguínea; sin embargo será obtenida por personal capacitado del Instituto Nacional de Psiquiatría (personal médico y/o de laboratorio), siempre bajo criterio del médico tratante o por invitación del personal a cargo del presente estudio.

El financiamiento del proyecto estará a cargo del Departamento de Farmacogenética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, que cuenta con todo el material y recurso necesario para realizar el análisis de las muestras obtenidas.

En caso de detectarse riesgo suicida en los participantes durante la entrevista realizada para el presente estudio se contempla su envío a valoración en el servicio de Atención Psiquiátrica Continua de nuestra institución para tomarse las medidas pertinentes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	R2	R2	R3	R3	R4
Entrega de anteproyecto	X				
Dictamen por el comité de tesis y ética		X			
Captación de sujetos			X		
Concentración de datos			X		
Análisis de resultados				X	
Elaboración de informe final y entrega de proyecto					X

RESULTADOS

Población de estudio y variables sociodemográficas

La muestra total consistió en 79 pacientes de los cuales, 59 cumplieron criterios de inclusión para el grupo de paciente con antecedente de intento suicida a lo largo de la vida (casos) y 20 pacientes para el grupo sin antecedentes de intento suicida a lo largo de la vida (controles). 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 intentos suicida (91%) en comparación con el (9%) correspondiente al sexo masculino.

En relación a la variable de edad no se encontraron diferencias en la media de edad siendo de 28.4 años para el grupo de antecedente de intento suicida, mientras que para el grupo sin antecedente de intento suicida fue de 30.8 años. En cuanto al estado civil dentro del grupo de casos la mayor proporción de los participantes solteros (80%), casados (18%) y divorciados (2%), mientras que en el grupo de los controles también predominaron los solteros (85%) sobre los casados (15%) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En lo que concierne a la variable de escolaridad en años, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos siendo en promedio 12.9 años para el grupos de casos, mientras que los controles el promedio fue de 13.1 años (*Tabla 1*).

Tabla 1 Variables sociodemográficas

Características	IS (n=59)	Sin IS (n=20)	Estadística
Edad, media (DE)	28.4 (9.4)	30.8 (10)	t= -0.93, p= 0.35
Sexo, n (%)			
Mujeres	54 (91)	15 (75)	$\chi^2=2.34$, p=0.12
Hombres	5 (9)	5 (25)	
Estado civil n (%)			
Soltero	47 (80)	17 (85)	$\chi^2=0.5$, p=0.77
Casado	11 (18)	3 (15)	
Divorciado	1 (2)		
Años de escolaridad, media (DE)	12.9 (3.3)	13.1 (3)	t=-0.2, p=0.83

Datos clínicos

Respecto a los diagnósticos de los participantes, el más prevalente para ambos grupos fue el trastorno depresivo mayor, con 40% para los casos y un 60% de los controles, el segundo diagnóstico para ambos grupos fue el Trastorno límite de personalidad con un 25% para el grupo de casos y también un 25% para el grupo de controles, el resto de los diagnósticos que integraron la muestra fueron trastorno bipolar tipo II, trastorno adaptativo y trastorno de estrés postraumático con las frecuencias que se especifican en la siguiente tabla (*Tabla 2*).

Tabla 2 Datos clínicos. Diagnósticos psiquiátricos

Características	IS (n=59)	Sin IS (n=20)	Estadística
Diagnóstico principal	n (%)	n (%)	
Trastorno Depresivo Mayor	40 (68)	12 (60)	$\chi^2=4.17$, $p=0.38$
Trastorno Bipolar II	1 (2)	2 (10)	
Trastorno Límite de la Personalidad	15 (25)	5 (25)	
Trastorno Adaptativo	1 (2)	1 (5)	
Trastorno por Estrés Postraumático	2 (3)	0	

Características clínicas de los participantes con intento suicida

Como se observa en la *tabla 3*, el rango de números de intentos suicidas va de 1 hasta ≥ 6 , encontrándose una mayor frecuencia entre los participantes que realizaron 2 intentos suicidas (30%) a lo largo de su vida y menos frecuencia en el grupo que ha realizado 4 intentos suicidas (7%).

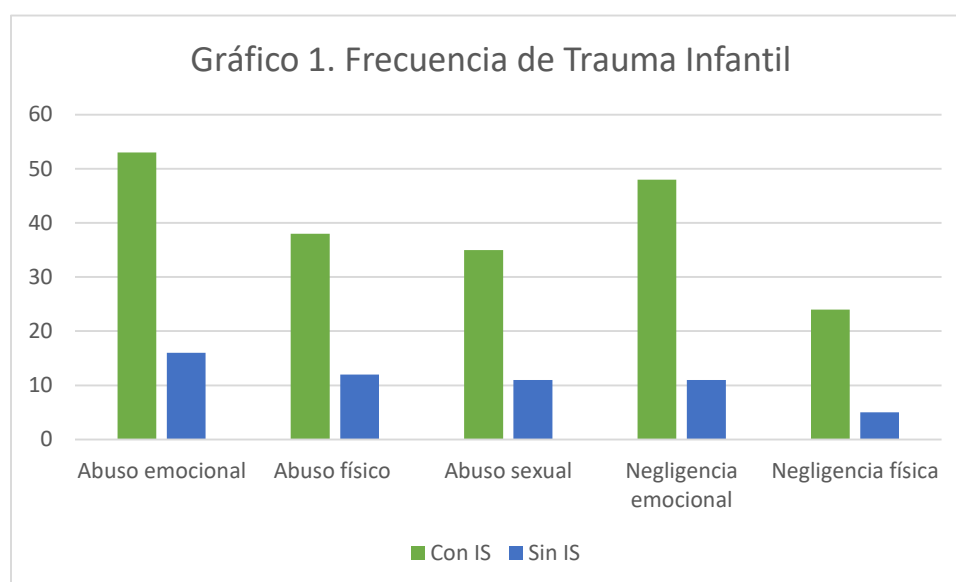
Por otro lado los principales métodos del último intento suicida fueron en orden descendente de frecuencia intoxicación farmacológica (54%), seguido de cortes en antebrazos y autolesiones (31%) y después el ahorcamiento (15%), (*Tabla 3*).

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con IS

Característica	n (%)
Número de intentos suicidas,	
1	14 (24)
2	18 (30)
3	9 (15)
4	4 (7)
5	6 (10)
≥ 6	8 (14)
Método del último intento suicida	
Intoxicación farmacológica	32 (54)
Cortes en antebrazos y autolesiones	18 (31)
Ahorcamiento	9 (15)

Trauma en la infancia

En el *gráfico 1*, podemos observar la presencia de trauma, dividida en cada una de las subescalas del instrumento CTQ- SF. En las 5 subescalas se pudo observar una mayor frecuencia en el grupo de casos, siendo el de predominante el abuso emocional (89%), seguido de negligencia emocional (81%), posteriormente el abuso físico (64%), en cuarto lugar el abuso sexual (59%) y por último a negligencia física (40%). En el grupo de control en orden descendente se encontró la siguiente frecuencia en las subescalas de trauma infantil: abuso emocional (80%), abuso físico (60%), negligencia emocional (55%), abuso sexual (55%) y negligencia física (25%).



Al comparar cada una de las subescalas entre los grupos casos y controles, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en abuso emocional, abuso físico, abuso sexual y negligencia física, sin embargo, si se encontró una diferencias estadísticamente significativa en la subescala negligencia emocional ($p = 0.04$). *Tabla 4*.

Tabla 4. Trauma en la infancia

Características	IS (n=59)	Sin IS (n=20)	Estadística
Trauma en la infancia, n (%)	55 (93)	18 (90)	$\chi^2=0$, $p=1$
Negligencia emocional	48 (81)	11 (55)	$\chi^2=4.1$, $p=0.04$
Negligencia física	24 (40)	5 (25)	$\chi^2=0.9$, $p=0.32$
Abuso emocional	53 (89)	16 (80)	$\chi^2=0.5$, $p=0.45$
Abuso físico	38 (64)	12 (60)	$\chi^2=0$, $p=0.93$
Abuso sexual	35 (59)	11 (55)	$\chi^2=0$, $p=0.93$

Resiliencia

Al comparar los dos grupos de trabajo en los puntajes totales y subescalas que evalúa el instrumento de resiliencia de Connor-Davidson en cuyo puntaje mínimo es de 0 y máximo de 20 para cada subescala, se encontró que el puntaje mayor en ambos grupos fue para la el apartado de tenacidad y el menor puntaje fue para el de espiritualidad, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las subescalas. *Tabla 5.*

Tabla 5. Resiliencia

Características	IS (n=59)	Sin IS (n=20)	Estadística
Resiliencia, n (%)			
Baja	36 (61)	11 (55)	$\chi^2=0.04$, $p=0.83$
Alta	23 (39)	9 (45)	
Tenacidad, media (DE)	14.1 (7.9)	16.6 (7.4)	$t=-1.22$, $p=0.22$
Presión	11.5 (6.3)	13.4 (5.9)	$t=-1.22$, $p=0.22$
Adaptabilidad	10.6 (3.9)	11.4 (4.2)	$t=-0.7$, $p=0.48$
Control	4.5 (3.3)	5.6 (2.6)	$t=-1.45$, $p=0.15$
Espiritualidad	4.5 (2.2)	4.4 (2.1)	$t=0.33$, $p=0.73$

Al comparar únicamente la presencia de resiliencia en el grupo con intento suicida que haya tenido adversidades en la infancia contra el grupo control, obtuvimos los resultados que se pueden observar en la *Tabla 6*, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 6. Resiliencia y adversidad en la infancia (AI)

Resiliencia, n(%)	IS + AI (n=55)	Sin IS (n=20)	Estadística
Baja	34 (62)	11 (55)	$\chi^2=0.07$, $p=0.78$
Alta	21 (38)	9 (45)	
Tenacidad, media (DE)	13.8 (7.9)	16.6 (7.4)	$t=-1.39$, $p=0.17$
Presión, media (DE)	11.3 (6.3)	13.4 (5.9)	$t=-1.3$, $p=0.2$
Adaptabilidad, media (DE)	10.5 (3.9)	11.4 (4.2)	$t=-0.85$, $p=0.39$
Control, media (DE)	4.4 (3.3)	5.6 (2.6)	$t=-1.54$, $p=0.12$
Espiritualidad, media (DE)	4.6 (2.1)	4.4 (2.1)	$t=0.44$, $p=0.65$

Estudio de expresión

Como puede observarse en la figura 2, tras medir los niveles de expresión del gen *NR3C1* y compararlo entre los grupos casos y controles, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. ($t=1.25$, $p=0.21$).

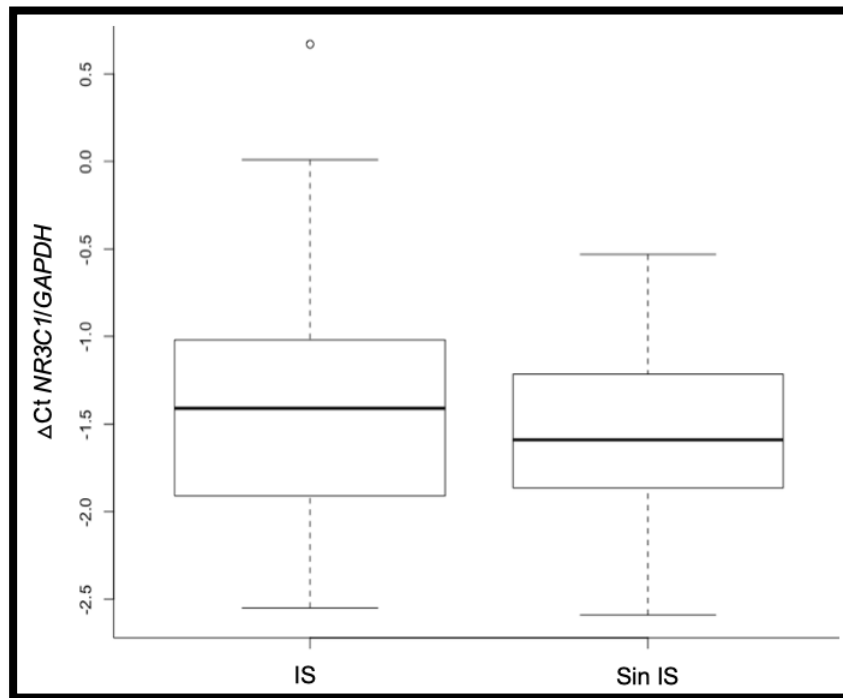


Figura 2. Expresión del gen *NR3C1* en pacientes con y sin IS. ΔC_t = razón de cambio de la expresión del gen caso comparado con el gen control. IS= Intento suicida

Por último comparamos únicamente a un subgrupo de los participantes del grupo con intento suicida, aquellos que contaran con el antecedente de trauma en la infancia e intento suicida frente al grupo sin intento suicida, sin encontrar diferencias en los niveles de expresión del gen *NR3C1* entre los grupos, ($t=1.13$, $p=0.26$) (Figura 3).

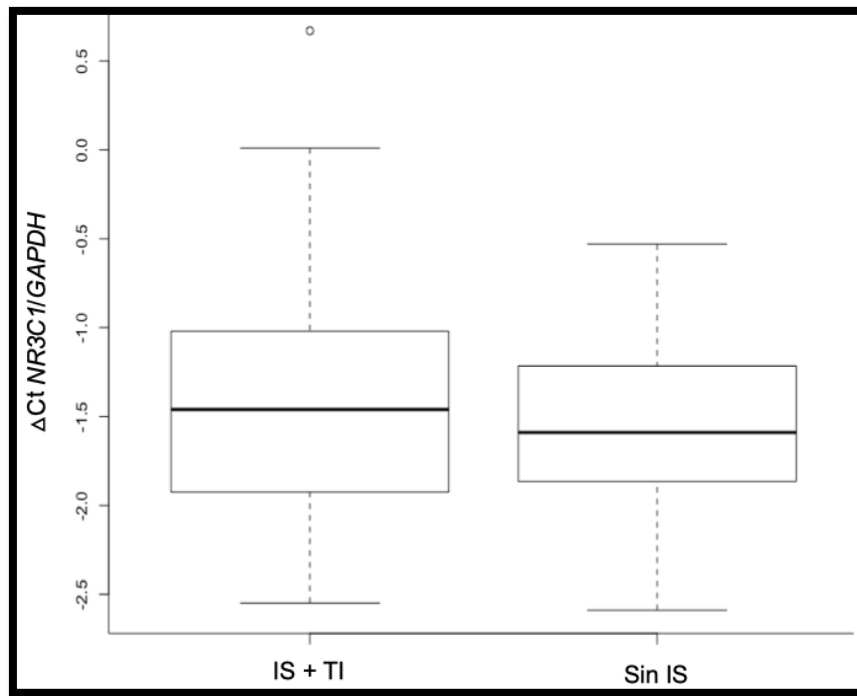


Figura 3. Expresión del gen *NR3C1* en pacientes con IS y trauma en la infancia y pacientes sin IS. ΔC_t = razón de cambio de la expresión del gen caso comparado con el gen control. IS= Intento suicida; TI= Trauma en la infancia

DISCUSIÓN

El suicidio representa un grave problema de salud pública con alrededor de un millón de muertes anuales en todo el mundo y se ha estimado que cada año se suicidan 14,5 personas por cada 100 000. Además sus repercusiones en el entorno son muy importantes, ya que la vida de los allegados se ven profundamente afectadas a nivel emocional, social y económico.^{1,2}

En la actualidad, el suicidio se sitúa entre las quince primeras causas de muerte en el mundo. 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 años. Su tendencia es ascendente, estimándose que en el presente año la cifra de suicidios consumados será de 1,53 millones.^{1,2}

En 2015 se registraron 6285 suicidios, esto presenta una tasa de 5.2 fallecidos por lesiones autoinfligidas por cada 100 000 habitantes, el cual no varió con respecto al año anterior. Las entidades federativas que en 2015 tuvieron mayores tasas de suicidio por cada 100 000 habitantes fueron Chihuahua (11.4), Aguascalientes (9.9), Campeche (9.1) y Quintana Roo (9.1).^{3, 4, 5, 6, 7.}

Desde una aproximación genXambiente uno de los sistemas biológicos más estudiados ha sido el eje hipotálamo – hipófisis – adrenal (HHA), que se sabe que es activado por el estrés de manera aguda y crónica, siendo secretada la hormona liberadora de corticotropina quien a su vez estimula la hipófisis para la secreción de hormona adrenocorticotrópica, llegando de esta manera a la estimulación de la corteza adrenal que termina con la producción de cortisol. El cortisol mediante la activación de receptores de glucocorticoides en el hipocampo lleva a cabo un fenómeno de retroalimentación negativa lo que regula de manera general el eje HHA.⁹ El receptor a glucocorticoides es un receptor que pertenece a la subfamilia 3, grupo C miembro 1 (*NR3C1*), en algunos estudios se ha encontrado regulación a la baja en el hipocampo de individuos que han sido expuestos a adversidades en la vida temprana y por lo cual presentan una inhibición ineficaz de la secreción de CRH y una sobre-activación del eje HHA.⁹

De los hallazgos antes mencionado, la expresión del gen *NR3C1* ha tomado verdadera importancia, sobre todo el explicar los cambios en la expresión del mismo tras estrés crónico.

Yin, H. en su estudio, encontró una menor expresión en el gen del receptor de glucocorticoides *NR3C1* en la corteza prefrontal en la muestra de pacientes finados por suicidio, mismo estudio que contenía una muestra de 209 pacientes finados, además de una muestra de 277 controles con diagnóstico de depresión con comportamiento suicida. Los hallazgos publicados por Perez – Ortíz, también fue menor los niveles de expresión del gen *NR3C1* en la amígdala de los finados por suicidio. Por último, McGowan también demuestra una menor expresión del gen del receptor *NR3C1* en el cerebro de personas expuestas a abuso en la infancia y suicidio consumado.^{48, 49, 50}

El presente trabajo de tesis no muestra asociación entre los niveles de expresión del gen *NR3C1* y el intento suicida; y esto puede ser resultado de un primer factor relevante, los autores mencionados arriba contaban todos con muestra de finados por suicidio, por lo cual, el estudio realizado fue sobre muestra cerebral, este punto toma relevancia importante ya que como sabemos la expresión de un gen es tejido dependiente, y nuestra muestra utilizó sangre periférica. Otro punto importante, el tamaño de muestra, Yin, H, trabajó con una muestra de 486 en total, mientras que en este trabajo nuestra muestra total fue de 79 participantes.

Por su lado, Roy, N., y Cols, al igual que nuestro trabajo, utilizaron muestras de sangre periférica en un total de 44 participantes. Ellos reportan una disminución en la expresión del gen del receptor *NR3C1* en el grupo de personas con trastorno depresivo mayor e ideación suicida. Cabe resaltar que ellos sólo estudiaron el fenotipo de ideación suicida, además de que incluyeron un grupo de controles sanos, mientras que en nuestro estudio el fenotipo de interés fue el intento suicida y no contamos con grupo control. Otro punto importante a considerar es la diversidad diagnóstica en nuestra muestra, que si bien el diagnóstico predominante es el trastorno depresivo mayor, la cantidad y tipos de diagnósticos son variables tanto en los diagnósticos principales como en los diagnósticos comórbidos, mismas variables que no se controlaron.

En relación a los objetivos secundarios podemos citar la asociación encontrada entre la conducta suicida y la presencia de negligencia emocional en la infancia, por parte de los

padres o de los cuidadores primarios. Como en el estudio realizado por Bahk et al., en el 2017, encontró que negligencia infantil predijo indirectamente la ideación suicida a través de la asociación con el apoyo social percibido ($\beta = 0.085$, intervalo de confianza del 95%: 0.041-0.154).⁴⁴

En un estudio realizado en Brasil en el 2014 por Barbosa y su equipo, con una muestra de 1380 sujetos encontraron una prevalencia de negligencia emocional del 15.2% siendo este predictor de comportamiento suicida, dicha variable se midió con el instrumento CTQ- SF, al igual que se realizó en nuestro estudio.

Al inicio de nuestra hipótesis de trabajo, consideramos que el tipo de trauma más asociado a comportamiento suicida sería el abuso sexual, ya que representa una muestra clínica importante; sin embargo, tras obtener estos resultados y en concordancia con los encontrados en otros países incluyendo el continente americano, consideramos interesante estudiar el fenotipo de negligencia emocional y asociación con comportamiento suicida, que nos ayudaría a entender mejor este fenotipo.

Por último, en lo referente a la resiliencia algunos estudios como el realizado por Roy, A., encontró resultados importantes entre los cuales destacan que los pacientes que tenían antecedente de intento suicida puntuaron significativamente más bajos en la escala de resiliencia a diferencia de los que nunca habían intentado suicidarse.²² Sin embargo, nosotros no encontramos resultados similares en nuestro estudio, donde el nivel de resiliencia no tuvo una diferencia significativa entre los grupos. De lo anterior lo podemos resaltar, en primer lugar nuestra muestra fue clínica, lo que significa que la mayor parte de los participantes de este estudio estaban hospitalizados por una patología psiquiátrica grave aguda en el momento del estudio, mientras que en el estudio de Roy, A., fue en población ambulatoria. Otro punto a resaltar es la diversidad diagnóstica en la muestra de este estudio, mientras que lo realizado en el estudio en comparación incluyó sólo a personas con antecedente o consumo activo de sustancias.

CONCLUSIONES

- No se encontró asociación entre la expresión del gen *NR3C1* y el intento suicida.
- Se encontró asociación entre el intento suicida y la presencia de negligencia emocional en la infancia.
- No se encontró asociación entre baja resiliencia y el intento suicida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Guía de Práctica. Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2010/02.
- 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.- Gutiérrez García, A., & Contreras, C., & Orozco Rodríguez, R. (2006). El suicidio, conceptos actuales. *Salud Mental*, 29 (5), 66-74.
- 4.- Borges, Guilherme, Orozco, Ricardo, Benjet, Corina, & Medina-Mora, Maria Elena. (2010). Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. *Salud Pública de México*, 52(4), 292-304.
- 5.- Castaño Castrillón, J. J., Aguirre-Flórez, D. C., Cañón, S. C., Marín-Sánchez, D. F., Rodríguez-Pabón, J. T., Rosero-Pantoja, L. Á. Vélez-Restrepo, J. (2015). Riesgo suicida y factores asociados en adolescentes de tres colegios de la ciudad de Manizales (Colombia), 2013. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(3), 419–429.
- 6.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. (2016). *Estadísticas de mortalidad, 2015*. México, INEGI. Recuperado el 3 de julio de 2017, de: <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/registros/vitales/mortalidad/default.html>
- 7.- Organización Mundial de la Salud OMS (2013). *Plan de acción sobre Salud mental 2013- 2020*. Recuperado 4 de abril de 2017, de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97488/1/9789243506029_spa.pdf?ua=1
- 8.- Organización Panamericana de la Salud. OPS, OMS (2014). *Prevención del suicidio*. Recuperado 4 de abril de 2017, de: http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/exe_summary_spanish.pdf?ua=1
9. - Turecki, G. (2014). The molecular bases of the suicidal brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(12), 802–816.

10. - Baldessarini, R. J. & Hennen, J. Genetics of suicide: an overview. *Harv. Rev. Psychiatry* 12, 1–13 (2004).
11. - Afifi, T. O. *et al.* (2008). Population attributable fractions of psychiatric disorders and suicide ideation and attempts associated with adverse childhood experiences. *Am. J. Publ. Health* 98, 946–952.
12. - Collishaw, S. *et al.* Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: Evidence from a community sample. *Child Abuse Neglect* 31, 211–229 (2007).
13. - Lopez-Castroman, J. *et al.* (2013). Early childhood sexual abuse increases suicidal intent. *World Psychiatry* 12, 149–154.
14. - Mann, J. J. (2003). Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Rev. Neurosci.* 4, 819–828.
- 15.- Bastos, C. R., Gazal, M., Quevedo, L. A., Costa, J. L., Wiener, C. D., Jansen, K. Ghisleni, G. (2017). Polymorphism in CRHR1 gene affects the IL-1 β levels in suicidal attempters. *Journal of Psychiatric Research*, 86, 34–38.
16. - De la Cruz-Cano, E. (2017). Association between FKBP5 and CRHR1 genes with suicidal behavior: A systematic review. *Behavioural Brain Research*, 317, 46–61.
17. - Guillaume, S., Perroud, N., Jollant, F., Jaussent, I., Olié, E., Malafosse, A., & Courtet, P. (2013). HPA axis genes may modulate the effect of childhood adversities on decision-making in suicide attempters. *Journal of Psychiatric Research*, 47(2), 259–265.
18. - Ludwig, B., Kienesberger, K., Carlberg, L., Swoboda, P., Bernegger, A., Koller, R. Schosser, A. (2018). Influence of CRHR1 Polymorphisms and Childhood Abuse on Suicide Attempts in Affective Disorders: A GxE Approach. *Frontiers in Psychiatry*, 9.
19. - Roy, B., & Dwivedi, Y. (2017). Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 10–27.
20. - Kaess, M., Whittle, S., O'Brien-Simpson, L., Allen, N. B., & Simmons, J. G. (2018). Childhood maltreatment, pituitary volume and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis – Evidence for a maltreatment-related attenuation. *Psychoneuroendocrinology*, 39–45.
- 21.- Pérez, Y. Rodríguez, B. Pérez, S. Alonso, G. Hernández, A. Blanco, Y. (2012). Escala de Resiliencia de Connor-Davidson (CD-RISC). Validación de instrumentos psicológicos. 71-76.

22. - Roy, A., Sarchiapone, M., & Carli, V. (2007). Low Resilience in Suicide Attempters. *Archives of Suicide Research*, 11(3), 265–269.
23. - Bruffaerts, R., Demyttenaere, K., Borges, G., Haro, J. M., Chiu, W. T., Hwang, I. Nock, M. K. (2010). Childhood adversities as risk factors for onset and persistence of suicidal behaviour. *British Journal of Psychiatry*, 197(01), 20–27.
24. - Hiroi, N., Wong, M. L., Licinio, J., Park, C., Young, M., Gold, P. W. Bornstein, S. R. (2001). Expression of corticotropin releasing hormone receptors type I and type II mRNA in suicide victims and controls. *Molecular Psychiatry*, 6(5), 540–546.
25. - Ordóñez-Camblor, N., & Fonseca-Pedrero, E., & Paino, M., & García-Álvarez, L., & Pizarro-Ruiz, J., & Lemos-Giráldez, S. (2016). EVALUACIÓN DE EXPERIENCIAS TRAUMÁTICAS TEMPRANAS EN ADULTOS. *Papeles del Psicólogo*, 37 (1), 36-44.
26. - Murgatroyd, C., & Spengler, D. (2011). Epigenetics of Early Child Development. *Frontiers in Psychiatry*, 2.
27. - Björkenstam, C., Kosidou, K., & Björkenstam, E. (2017). Childhood adversity and risk of suicide: cohort study of 548 721 adolescents and young adults in Sweden. *BMJ*, 1-7.
28. - Beutel, M. E., Tibubos, A. N., Klein, E. M., Schmutzer, G., Reiner, I., Kocalevent, R., & Brähler, E. (2017). Childhood adversities and distress - The role of resilience in a representative sample. *PLOS ONE*, 12(3), 1-14.
29. - Benjet, C., Borges, G., Medina-Mora, M. E., Zambrano, J., Cruz, C., & Méndez, E. (2009). Descriptive Epidemiology of Chronic Childhood Adversity in Mexican Adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 45(5), 483–489.
30. - Slopen, N., Williams, D. R., Seedat, S., Moomal, H., Herman, A., & Stein, D. J. (2010). Adversities in childhood and adult psychopathology in the South Africa Stress and Health Study: Associations with first-onset DSM-IV disorders. *Social Science & Medicine*, 71(10), 1847–1854.
31. - Bruwer, B. Govender, R. Bishop, M. Williams, D. Stein, D. Seedat, S. (2014). Association between childhood adversities and long-term suicidality among South Africans from the results of the South African Stress and Health study: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 4. 1-14.

32. – Liu, D. y Cols. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277. 1659–1662.
33. - Weaver, I. y Cols. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847–854.
34. - Klose, R., y Bird, A. (2006). Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochemical Science*, 31(2), 89–97.
35. - Maunakea, A., y Cols. (2010). Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters. *Nature*, 253–257.
36. - Ziller, M., y Cols. (2013). Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature*, 500(7463), 477–481.
37. - McGowan, P., y Cols. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neurosci*, 12(3) 342–348.
38. - Conradt, E., Lester, , Appleton, , Armstrong, D., y Marsit, C. (2013). The roles of DNA methylation of NR3C1 and 11 β -HSD2 and exposure to maternal mood disorder *in utero* on newborn neurobehavior. *Epigenetics*, 8(12) 1321–1329.
39. - Melas, P., y Cols. (2013). Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, 1–16.
40. - Davies, M., y Cols. (2012). Functional annotation of the human brain methylome identifies tissue-specific epigenetic variation across brain and blood. *Genome Biol.* 1-14.
41. - Van der Knaap, L., y Cols. (2014). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence. The TRAILS study. *Translation Psychiatry*, 1-7.
42. - Roy, N., Shelton, R., Dwivedi, Y. (2017). DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. *Journal of Psychiatric Research*. 115-124
43. - Tucci, A., Kerr-Correa, F., Souza – Formigoni, M. (2010). Childhood trauma in substance use disorder and depression: An analysis by gender among a Brazilian clinical sample. *Child Abuse & Neglect*. 95-104.
44. - Bahk, Y., Jang, S., Choi, K., Lee S. (2017). The relationship childhood trauma and suicidal ideation: Role of maltreatment and potential mediators. *Psychiatry Investing*. 14 (1): 37 – 43.

45. - Barbosa, L., y cols. (2014). Childhood trauma and suicide risk in a sample of young individuals aged 14 – 35 years in southern Brazil. *Child abuse and neglect*. 1191-1196.
46. - DeRijk RH, de Kloet ER (2008) Corticosteroid receptor polymorphisms: Determinants of vulnerability and resilience. *European Journal of Pharmacology* 583: 303–311.
- 47- Kumsta R, Moser D, Streit F, et al. (2009) Characterization of a glucocorticoid receptor gene (GR, NR3C1) promoter polymorphism reveals functionality and extends a haplotype with putative clinical relevance. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 150B (4):476–82.
48. - Yin, H., et al. (2016). Glucocorticoid receptor related genes: genotype and brain gene expression relationships to suicide and major depressive disorder. *Depress anxiety*. 33 (6): 531-540.
- 49.- Perez-Ortiz JM, Garcia-Gutierrez MS, Navarrete F, et al. (2013). Gene and protein alterations of FKBP5 and glucocorticoid receptor in the amygdala of suicide victims. *Psychoneuroendocrinology*. 38(8):1251–8.
50. - McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 12(3):342–8.

ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Título de la investigación:

Estudio de cambios en la expresión del gen *NR3C1* en pacientes con antecedentes de eventos adversos en la infancia y su asociación con intento suicida.

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

Existen estudios que han como las adversidades en la infancia influyen en la conducta suicida. Asimismo, otros estudios han revelado que existen genes relacionados con las conductas suicidas y que aumentan el riesgo de llevarlas a cabo. Sin embargo, hasta la fecha no se sabe cuáles son los genes involucrados, y si estos mismos genes se relacionan con haber presentado adversidades en la infancia. Comprender más acerca de los factores asociados al origen de la conducta suicida podrá ayudar en un futuro a mejorar su manejo.

¿De qué forma participaré?

Se me realizará una entrevista psiquiátrica en donde se me aplicarán dos cuestionarios, tomando aproximadamente 1 hora de mi tiempo. Dichos cuestionarios son: el Cuestionario de Trauma Infantil, versión breve (cuestionario de 28 preguntas de autorreporte que a su vez evalúa abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física) y la escala de Resiliencia de Connor – Davidson (cuestionario de 25 preguntas, donde se evalúan persistencia, tenacidad y autosuficiencia control bajo presión, adaptabilidad y redes de apoyo, control y propósito y espiritualidad). Proporcionaré una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml (una cucharada sopera) por medio de un piquete en mi antebrazo para el análisis genético. Además, autorizo al investigador a corroborar la información obtenida a través de mi expediente clínico.

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

El riesgo que tiene al ser tomadas las muestras de sangre es el de un leve dolor agudo y pasajero por el piquete y en raras ocasiones un pequeño moretón que sana en cuestión de días. Se me asegura además que los utensilios empleados para la toma de la sangre son nuevos y estériles. Del mismo modo, durante la entrevista psiquiátrica es posible que se toquen temas sensibles, por lo que, en caso de necesitarlo, recibiré atención por parte del investigador principal. En caso de que

se detecte a través de la entrevista, que hay un riesgo para mi vida, se me referirá al servicio de APC de esta institución.

¿Cuáles son mis derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar no afectará de ninguna manera la calidad de la atención médica que recibo en esta institución. Mi participación no tiene un beneficio para mí pero contribuirá en el estudio de los genes en la conducta suicida.

¿Mi participación en el estudio implica algún gasto adicional?

La entrevista ni el análisis genético tendrán costo para mí.

CONFIDENCIALIDAD:

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

Contacto:

Si tiene alguna pregunta, puede contactar al investigador: Dr. Alan Jair Díaz Vivanco, tel. 4160-5073 o 5075.

Consentimiento y firmas:

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

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

Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.

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

Si

☐

No

☐

Nombre y firma del Participante.

Fecha

Nombre y firma del investigador.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1

Fecha:

Nombre y firma del Testigo 2.

Fecha:



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

Proyecto: Estudio de cambios en la expresión del gen *NR3C1* en pacientes con antecedentes de eventos adversos en la infancia y su asociación con intento suicida.

Usted aceptó participar en el presente estudio que tiene como objetivo investigar si el gen *NR3C1* se encuentra relacionado con la conducta suicida. Sin embargo, existen otros genes que también podrían estar involucrados en su desarrollo. De tal manera, se le invita a que su muestra sea almacenada por 5 años en el departamento de Genética, bajo el resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín en el Departamento de Farmacogenética, para que en un futuro sean analizados otros genes que en este momento no están disponibles en el laboratorio.

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

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

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

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

Sí ☐ No ☐

Firma del participante: _____ Fecha _____

Anexo 3. Cuestionario de trauma en la infancia SF.

Childhood Trauma Questionnaire: A Retrospective Self-Report

Instrucciones: Estas preguntas son de sus experiencias creciendo como niño(a) y adolescente. Para cada pregunta, circule el número que mejor describe como se sentía. Aunque las preguntas son personales, por favor trate de contestarlas lo más honestamente que pueda. **Sus respuestas son confidenciales.**

Quando yo estaba creciendo . . .	Nunca	Casi Nunca	Algunas Veces	Casi Siempre	Siempre
1. No tenía suficiente que comer.	1	2	3	4	5
2. Yo sabía que había alguien cuidándome y protegiéndome.	1	2	3	4	5
3. Algunos en mi familia me decían cosas como "menso(a)", "flojo(a)", o "feo(a)".	1	2	3	4	5
4. Mis padres estaban muy borrachos o drogados como para cuidar a la familia.	1	2	3	4	5
5. Había alguien en mi familia que me ayudó a sentirme importante o especial.	1	2	3	4	5
6. Yo tenía que usar ropa sucia.	1	2	3	4	5
7. Me sentí querido(a).	1	2	3	4	5
8. Yo pensaba que mis padres deseaban que yo nunca hubiera nacido.	1	2	3	4	5
9. Alguien en mi familia me pegó tan fuerte que hasta tuve que ir al doctor o al hospital.	1	2	3	4	5

Cuando yo estaba creciendo . . .		Nunca	Casi Nunca	Algunas Veces	Casi Siempre	Siempre
10.	No había nada que yo hubiera querido cambiar en mi familia.	1	2	3	4	5
11.	Algunos en mi familia me pegaban tan fuerte que me dejaron moretones o marcas.	1	2	3	4	5
12.	Me castigaban con un cinturón, una tabla, un cordón o algún otro objeto duro.	1	2	3	4	5
13.	Los miembros de mi familia se cuidaban unos a otros.	1	2	3	4	5
14.	Familiares me decían cosas hirientes o insultantes.	1	2	3	4	5
15.	Yo creo que abusaron de mí físicamente.	1	2	3	4	5
16.	Tuve una infancia perfecta.	1	2	3	4	5
17.	Me pegaban o golpeaban tan fuerte que hasta otras personas como maestros, vecinos o doctores se dieron cuenta.	1	2	3	4	5
18.	Yo sentía que alguien en mi familia me odiaba.	1	2	3	4	5
19.	Los miembros de mi familia se sentían cerca unos de otros.	1	2	3	4	5
20.	Alguien trató de tocarme sexualmente o de hacerme tocarlo(a).	1	2	3	4	5
21.	Alguien me amenazó con hacerme daño o decir mentiras acerca de mí si yo no hacía algo sexual con ellos.	1	2	3	4	5

Cuando yo estaba creciendo . . .		Nunca	Casi Nunca	Algunas Veces	Casi Siempre	Siempre
22.	Tuve la mejor familia del mundo.	1	2	3	4	5
23.	Alguien trató de hacerme hacer o mirar cosas sexuales.	1	2	3	4	5
24.	Alguien me molestaba sexualmente.	1	2	3	4	5
25.	Creo que abusaron de mí emocionalmente.	1	2	3	4	5
26.	Había alguien que me llevaba al doctor si yo lo necesitaba.	1	2	3	4	5
27.	Yo creo que abusaron de mí sexualmente.	1	2	3	4	5
28.	Mi familia fue una fuente de fuerza y apoyo.	1	2	3	4	5

15. Prefiero tomar la iniciativa cuando hay que resolver un problema					
16. No me desanimo fácilmente por el fracaso					
17. Pienso que soy una persona fuerte.					
18. Tomo decisiones difíciles o impopulares					
19. Puedo manejar sentimientos desagradables.					
20. Sigo los presentimientos que tengo.					
21. Tengo muy claro por donde quiero ir en mi vida.					
22. Siento que controlo mi vida.					
23. Me gustan los desafíos.					
24. Trabajo para conseguir mis metas.					
25. Me siento orgulloso de mis logros.					

ESCALA DE RESILIENCIA (Connor-Davidson Resilience Scale, CD-RISC) K. M. Connor y J. R. Davidson (2003), adaptación española de B. Fernández, y F. Ramos (Menezes de Lucena, Fernández, Hernández, Ramos, y Contador, 2006).