



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

PROYECTO DE TESIS

PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS

rs6275 y rs1799978 DEL GEN *DRD2* Y EL INTENTO SUICIDA

EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE TRAUMA

TESISTA DRA. ROSA JULIETA REYES RIVERA

ASESOR METODOLÓGICO: BEATRIZ ELENA CAMARENA MEDELLIN

ASESOR TEÓRICO: GRISELDA IRIS FLORES FLORES

CIUDAD DE MÉXICO, 2022



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres y hermanas, por su soporte incondicional.

Al personal del laboratorio clínico, por su ayuda para la toma de muestras, en especial a los químicos Daniel García y Diego Jonathan Ibañez, por su apoyo y disposición.

A la doctora Griselda Flores, por sus instrucciones para la elaboración de este proyecto de investigación.

A todo el laboratorio de farmacogenética, pero en especial a la doctora Beatriz Camarena y al doctor Marco Antonio Sanabrais por sus conocimientos otorgados, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de esta tesis

A los pacientes, porque gracias a ellos surgió la motivación para esta tesis, en mi deseo de siempre aportar algo en su beneficio.

ÍNDICE

Introducción.....	3
Marco teórico.....	5
Antecedentes.....	23
Justificación.....	27
Planteamiento del problema a investigar	29
Hipótesis	29
Objetivos.....	30
• General.....	30
• Específicos.....	30
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	30
Variables.....	31
Población a estudiar.....	31
Instrumentos de medición con propiedades clinimétricas.....	32
Descripción de metodología y procedimiento.....	34
Análisis estadístico.....	39
Consideraciones éticas.....	40
Resultados.....	42
Discusión, limitaciones y fortalezas.....	48
Conclusiones.....	51
Cronograma de actividades.....	52
Referencias.....	53
Anexos.....	59
Escala CTQ-SF.....	59
Carta de consentimiento informado.....	61

INTRODUCCIÓN

El suicidio representa un importante problema de salud que tiene un impacto global en la sociedad; La Organización Mundial de la Salud señala al suicidio como un acto de autoagresión que tiene la finalidad de quitarse la vida (del latín sui que significa a uno mismo y cidium que significa matar) ⁽⁶⁾

El intento suicida es el acto que tiene como finalidad quitarse la vida; pero que no necesariamente llega a la muerte. En el ámbito internacional el suicidio forma parte de las diez primeras causas de muerte y la tercera causa de muerte en menores de 35 años, para el año 2020 se calcula que la cifra ascenderá a millón y medio de muertes por año y de 15 a 30 millones en intentos suicidas. ⁽⁴⁾

A través del tiempo se han estudiado diversos factores de riesgo como factores epigenéticos y genéticos. Principalmente los estudios genéticos se han realizado en familias, personas adoptadas y gemelos.

El maltrato en la infancia se asocia a un riesgo incrementado de repetición de conducta suicida (Ystgaard, Hestetun, Loeb, y Mehlum, 2004) y se ha observado una relación gradual entre número de experiencias adversas en la infancia e incremento en el riesgo de psicopatología en el adulto y haber realizado al menos un intento de suicidio a lo largo de la vida (Dube et al., 2001). ⁽¹²⁾

La dopamina es un neurotransmisor que actúa en el sistema nervioso central a través de receptores que pertenecen al tipo de receptor asociado a proteína G acoplada. Estos receptores detectan moléculas fuera de la célula y activan la transducción de la vía que promueve respuesta celular, estos son clasificados como receptores de clase 1 D1 (D1 y D5) y se encuentran exclusivamente en las células postsinápticas de dopamina y receptores de clase 2 D2 (D2, D3, D4) localizados a nivel pre y postsináptico. ⁽¹⁾

La evidencia histórica muestra que el ácido homovanílico (metabolito de la dopamina) disminuye en pacientes con intento suicida. Algunos estudios han

estudiado la asociación entre el sistema dopaminérgico y el suicidio; uno de los genes candidatos asociados con la conducta suicida es el gen del receptor de dopamina D2. ⁽²⁾

El receptor D2 de dopamina también conocido como D2R es una proteína que se encuentra codificada en el gen *DRD2* y ubicado en la región cromosómica 11q23.2; existen un número importante de polimorfismos funcionales identificados en este gen, como los polimorfismos rs6275, rs1799978, TaqIB y Ins/del - 141C, los cuales han sido ampliamente estudiados en la conducta suicida. ⁽¹¹⁾

MARCO TEÓRICO

DOPAMINA: SÍNTESIS, LIBERACIÓN Y RECEPTORES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Las catecolaminas, derivan del aminoácido tirosina e incluyen tres neurotransmisores esenciales: norepinefrina, epinefrina y dopamina. ⁽³²⁾ La dopamina, como principal neurotransmisor de catecolaminas del Sistema Nervioso Central (SNC), tiene un papel esencial en la regulación de las neuronas motoras, la función de la memoria espacial, la motivación, la excitación, la recompensa y placer, el comportamiento sexual e incluso la lactancia. ⁽³¹⁾ En el Sistema Nervioso Periférico, la dopamina es un modulador de la función cardíaca y renal, del tono vascular y de la motilidad gastrointestinal. ⁽¹⁷⁾

La síntesis del neurotransmisor tiene lugar en las terminales nerviosas dopaminérgicas, donde se encuentran en alta concentración las enzimas responsables, la tirosina hidroxilasa (TH) y la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos o L-DOPA descarboxilasa. ⁽³³⁾ La dopamina inicia su síntesis a partir de la L-tirosina, aminoácido en gran concentración en los depósitos tisulares, con origen en la dieta y que atraviesa la barrera hematoencefálica gracias al transportador de aminoácidos neutros. ⁽²¹⁾

Una vez en la neurona, el precursor va a ser hidroxilado originando la L-3, 4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA), esta reacción va a ser catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa, que se caracteriza por tener una alta especificidad por el sustrato y por requerir tres sustancias: oxígeno, un cofactor que es la tetrahidrobiopterina y el hierro. Esta reacción es la etapa limitante de la biosíntesis de la DA. El siguiente paso consiste en la descarboxilación de la L-DOPA, conduciendo a la formación de la dopamina mediante la DOPA descarboxilasa, que utiliza como cofactor el fosfato de piridoxal. ⁽³⁴⁾

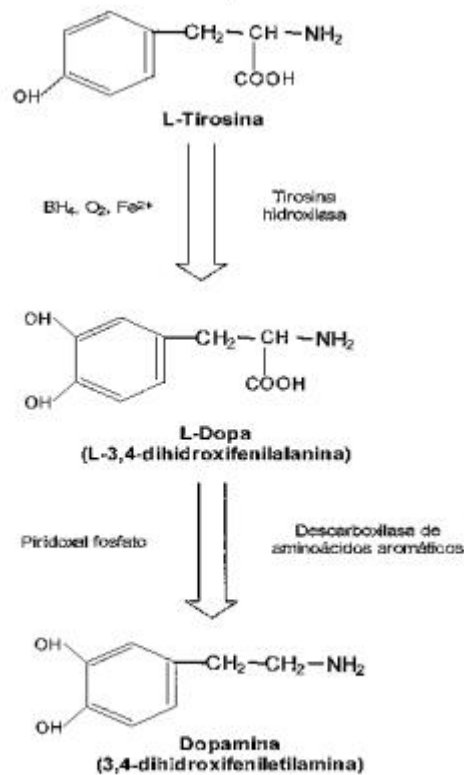


Figura 3.- Síntesis de la dopamina.

En las neuronas dopaminérgicas la conversión de L-tirosina termina en dopamina, en cambio, en otras neuronas, la dopamina se hidroxila hasta noradrenalina y ésta se N-desmetila hasta adrenalina. ⁽¹⁷⁾

La DA es almacenada en vesículas sinápticas a través del transportador vesicular de monoaminas VMAT2, tras la fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática se libera la DA al espacio extracelular, donde actúa sobre los receptores. ⁽³⁴⁾ Posteriormente es recapturada a las terminales presinápticas, a través del transportador de DA (DAT). ⁽³⁴⁾ La interacción de la dopamina con receptores presinápticos es un mecanismo de retroalimentación que regula la síntesis y liberación de la propia neurona. La dopamina se metaboliza mediante dos enzimas: MAO (Mono-Amino-Oxidasa) de la que existen dos isoenzimas (A y B) y COMT

(acrónimo de catecol-O-metiltransferasa). Los metabolitos formados son DOPAC (dihidroxifenil-acético) y HVA (ácido homovainílico).⁽²⁰⁾

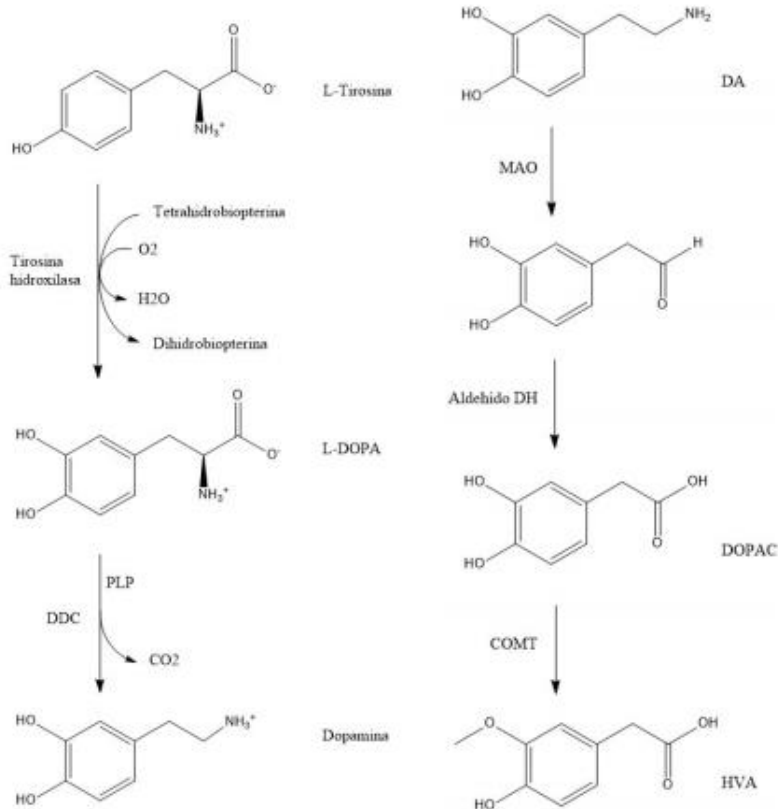


Fig. 2. Esquema de la síntesis y metabolización de la dopamina

VÍAS DOPAMINÉRGICAS CEREBRALES

Las neuronas responsables de sintetizar DA se encuentran en diferentes regiones del sistema nervioso central, especialmente en la sustancia negra pars compacta (SNc), el área tegmental ventral (ATV) del mesencéfalo y el hipotálamo, dando origen a los sistemas dopaminérgico mesoestriatal, mesocorticolímbico y tuberoinfundibular, respectivamente.⁽³⁵⁾

Existen cuatro vías dopaminérgicas cerebrales, con mecanismos moleculares distintos (Florez et al., 2003):

1. La Vía Nigroestriada: desde la sustancia negra a los ganglios basales. Está relacionada con el control del movimiento y la regulación del sistema extrapiramidal, su hipoactividad produce Parkinson.
2. La Vía Mesolímbica: desde el área tegmental hasta el núcleo accumbens. Está relacionada con la conducta y por tanto, se cree que puede estar asociada con la psicosis propia de la esquizofrenia y la inducida.
3. La Vía Mesocortical: desde el área tegmental hasta la corteza límbica. Se cree que es la vía más relacionada con los síntomas negativos de la esquizofrenia.
4. La Vía Tuberoinfundibular: desde el hipotálamo hasta la hipófisis. Está relacionada con la secreción de prolactina. ⁽³⁴⁾⁽¹⁷⁾

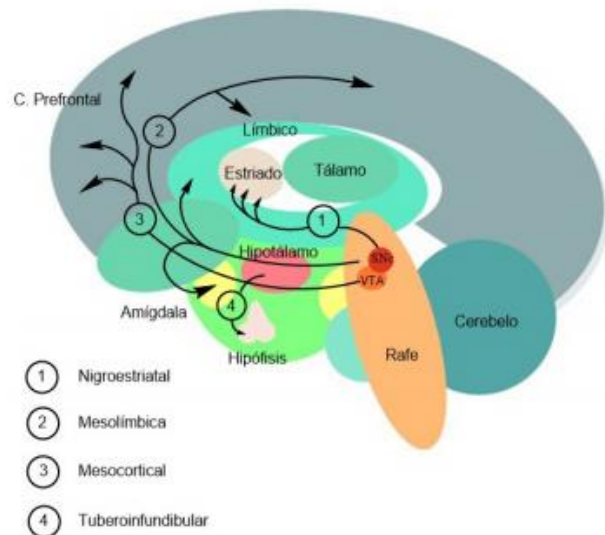


Fig. 1. Esquema de los sistemas dopaminérgicos en humano.

Las neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones pueden agruparse en 3 sistemas principales:

1. Sistemas ultracortos

- a) Vías del sistema retiniano, que van de la capa plexiforme a la retina.
- b) Vías dopaminérgicas del bulbo olfatorio. ⁽¹⁷⁾

2. Sistemas intermedios

- a) El sistema tuberohipofisiario, con origen en las células dopaminérgicas localizadas en los núcleos hipotalámicos arqueado y periventricular, cuyos axones terminan en el lóbulo intermedio de la hipófisis y en la eminencia media.
- b) Neuronas localizadas en el hipotálamo dorsal y posterior, que envían proyecciones al hipotálamo dorsal anterior y a los núcleos septolaterales
- c) El grupo periventricular medular, que incluye a las neuronas dopaminérgicas localizadas en la periferia de los núcleos del tracto solitario y motor dorsal del nervio vago, así como a las células dispersas en la prolongación tegmental de la materia gris periacueductal. ⁽¹⁷⁾

3. Sistemas largos.

- a) Este grupo incluye a las neuronas de la región retrorubral, del área tegmental ventral y de la sustancia negra compacta, que envían proyecciones a tres regiones principales: el neostriado (núcleos caudado y putamen), la corteza límbica (entorrinal, prefrontal medial y cíngulo) y otras estructuras límbicas

(el septum, el tubérculo olfatorio, el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza piriforme). Dentro de este grupo se encuentran dos de las vías dopaminérgicas más importantes, la vía nigroestriatal y la vía mesolímbica. (17)

Desde un punto de vista funcional, las vías dopaminérgicas se pueden dividir en tres grupos:

- a) Motoras (sistema nigroestriado (los axones parten del striatum y alcanzan la sustancia negra – Locus niger-).
- b) Conductuales (sistema mesolímbico y mesocortical).
- c) Endocrinas (desde el hipotálamo a la hipófisis). (20)

Se han identificado 5 tipos de receptores dopaminérgicos, todos ellos acoplados a proteínas G y divididos en dos familias farmacológicas denominadas D1 y D2. Los receptores de la familia D1 (subtipos D1 y D5) están acoplados a proteínas Gs y estimulan la formación de AMPc como principal mecanismo de transducción de señales. Los subtipos pertenecientes a la familia D2 (D2, D3 y D4) inhiben la formación de AMPc, activan canales de K⁺ y reducen la entrada de iones de Ca²⁺ a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados también por proteínas G (G_{ai} y G_{ao}). (22)

La función de los sistemas dopaminérgicos del SNC se ha convertido en foco de gran interés, debido a que diversas alteraciones en la transmisión dopaminérgica han sido relacionadas, directa o indirectamente, con trastornos severos del SNC, tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos psicóticos que incluyen a la esquizofrenia, la dependencia a drogas como la anfetamina y la cocaína y conductas suicidas. (17)

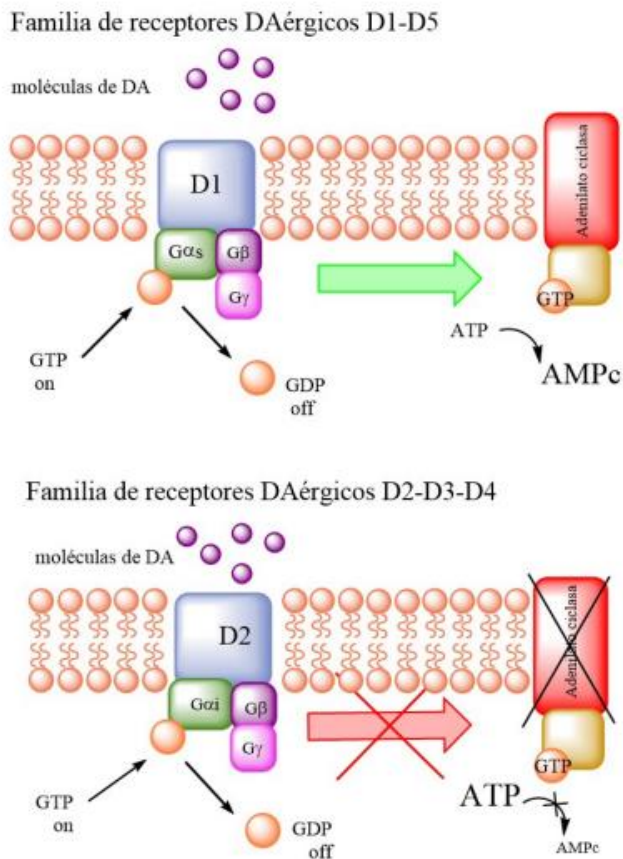


Fig. 4. Mecanismo de acción de los receptores dopaminérgicos de la Familia D1 y D2.

RECEPTORES D2

Existen 2 formas generadas por procesamiento alternativo (“splicing”) del RNAm generado por un gen único. La forma corta (D2S) está formada por 414 aminoácidos en el humano y 415 en la rata, mientras que la forma larga (D2L) tiene 443 y 444 aminoácidos respectivamente. La diferencia en residuos aminoacídicos se observa sobre todo en la región i3, conformada por 29 aminoácidos más en las formas largas del receptor. Dado que la región i3 es crítica para el acople a proteínas G, es probable que la variación en longitud de dicha región resulte en diferencias tanto en los procesos de transducción de señales como en la regulación de la activación de proteínas G. ⁽¹⁹⁾

En la hipófisis el receptor D2 es expresado por los melanotopos y por los lactotopos, donde regula la neurosecreción al modular la apertura de canales de Ca²⁺ activados por voltaje mediante la activación de proteínas Go. ⁽¹⁷⁾

GEN *DRD2*

El receptor de dopamina D2 es un receptor acoplado a la proteína G ubicado en neuronas dopaminérgicas postsinápticas, que está involucrado centralmente en las vías mesocorticolímbicas mediadoras de recompensa (Neville et al., 2004). El gen *DRD2* codifica 2 isoformas molecularmente distintas con funciones distintas (Usiello et al., 2000). ⁽²⁴⁾

El gen que codifica para el receptor D2 humano (*DRD2*) fue clonado por primera vez por Grandy en 1989. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q22-23) y consiste en ocho exones separados por siete intrones. Se han descrito dos isoformas del gen, D2 long y D2 short, según la presencia o no de 29 aminoácidos en el tercer bucle citoplasmático del receptor ⁽²⁴⁾. Eubanks y col. (1992) descubrieron que el gen *DRD2* se extiende por más de 270 kb e incluye un intrón de aproximadamente 250 kb que separa el primer exón putativo de los exones que codifican la proteína receptora. ⁽²⁴⁾

Existen un número importante de polimorfismos funcionales identificados en este gen, como el rs6275, también conocido como 939C/T en la ubicación de nucleótidos 939, asociada con la dependencia a heroína y alcohol; así como con alteraciones cognitivas en esquizofrenia. Otro polimorfismo de este gen es rs1799978 o -241A/G; en la ubicación -241 de la región promotora; rs1799978 ha sido asociado con una mala respuesta al tratamiento con antipsicóticos en la esquizofrenia. ⁽¹⁾

El polimorfismo rs1799732 o también conocido como -141C Ins/Del, que involucra la inserción o delección de una citosina, de una serie de dos citosinas ubicadas en una parte superior del exón 1 en la región 5' del gen *DRD2* ha sido objeto de estudio

en diferentes ocasiones, asociándolo con la dependencia al consumo de alcohol e intento suicida. (13)

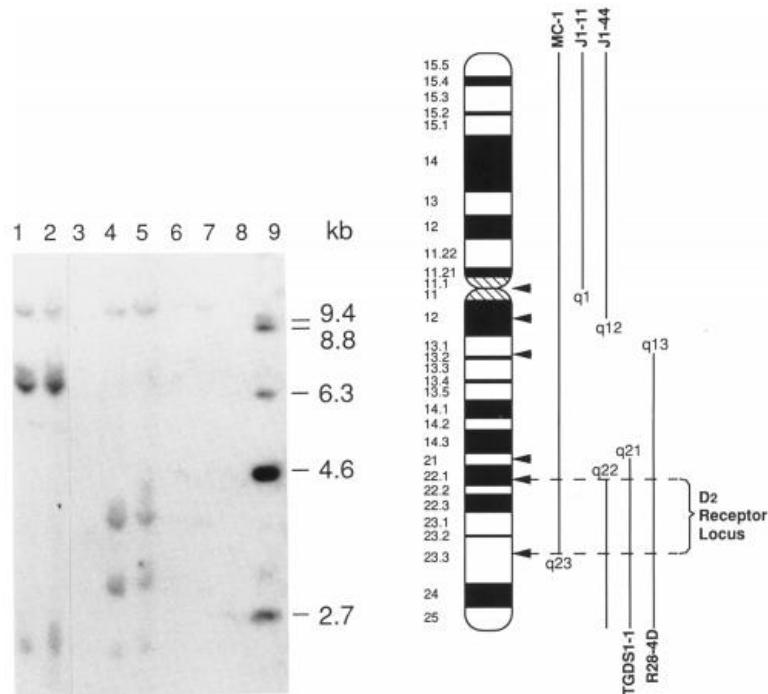


Figure 2 Regional mapping of DRD2 to 11q. *Left*, Southern blot of *TaqI*-digested DNAs prepared from five cell lines, each with a different rearranged human chromosome 11, was hybridized with λ hD2G1. The DNAs were MC-1 (lane 1), TGDS1-1 (lane 2), J1-11 (lane 3), J1-44 (lane 4), R28-4D (lane 5), 0.5 and 1.0 μ g human genomic DNA (lanes 6 and 7, respectively), 5 μ g mouse genomic DNA (lane 8), and molecular-weight standards (lane 9). *Right*, Ideogram of chromosome 11 at the 550-band stage (Harnden and Klinger 1985), showing the regions present in each hybrid cell line and the approximate location of DRD2 at 11q22-q23.

POLIMORFISMO TaqIB

El polimorfismo TaqIB, también detectado por fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP por sus siglas en inglés). Se encuentra en el extremo 5' dentro de la región codificante del gen, aunque muy cercano a la región promotora, junto al exón 2. El polimorfismo se basa en un cambio de una guanina por una adenina. (26)

Por encontrarse ubicado dentro de la región codificante juega un papel importante en la función del gen. Los dos alelos descritos para este polimorfismo son: B1 y B2.

El polimorfismo TaqI B ha sido poco estudiado, el alelo B también ha sido asociado con el abuso de sustancias. ⁽²⁶⁾

POLIMORFISMO -141C Ins/del

El polimorfismo DRD2 -141C Ins/Del se encuentra en la región del promotor, a unas 250kb del extremo 5' del gen. Consiste en la presencia o ausencia de una citosina en la posición -141. Los alelos descritos son DRD2 -141C Ins y DRD2 -141C Del.⁽²⁷⁾

Arinami et al (1997) fueron los primeros en reportar el polimorfismo DRD2-141C Ins/Del en el que la delección de una citosina está asociada con una menor actividad de transcripción en comparación con el de la inserción. ⁽²⁷⁾

POLIMORFISMO 939 C/T

El polimorfismo rs 6275 se localiza en el séptimo exón y se caracteriza por el cambio de una Citosina por una Timina en la base número 939, este cambio da como resultado una sustitución silenciosa, ya que cualquiera de las dos presentaciones da como resultado una histidina (Mandelli y Serretti, 2013). A pesar de que se trata de una sustitución silenciosa, no se debe de excluir una consecuencia funcional; se ha observado que el alelo T del rs6275 y el alelo T rs6267 segregan en conjunto (Doehring et al., 2009). ⁽²⁸⁾

POLIMORFISMO -241 A/G

El polimorfismo rs 1799978 se localiza en la base 241 agua arriba del codón de inicio del gen *DRD2*, se caracteriza por un cambio de adenina por guanina, el alelo menos común es la citosina: C = 12% y el más común es la timina: T = 88%. ⁽²⁷⁾

Como receptor acoplado a la proteína G ubicado en las neuronas dopaminérgicas postsinápticas, DRD2 participa de manera central en las vías mesocorticolímbicas

mediadoras de recompensas y como tal, ha sido el foco de muchos estudios que investigan la variación genética asociada con el comportamiento adictivo e impulsividad. Uno de estos locus polimórficos, vinculado al gen *DRD2*, es un RFLP designado TaqIA. ⁽²⁵⁾

GENES ASOCIADOS

Gen *ANKK1*

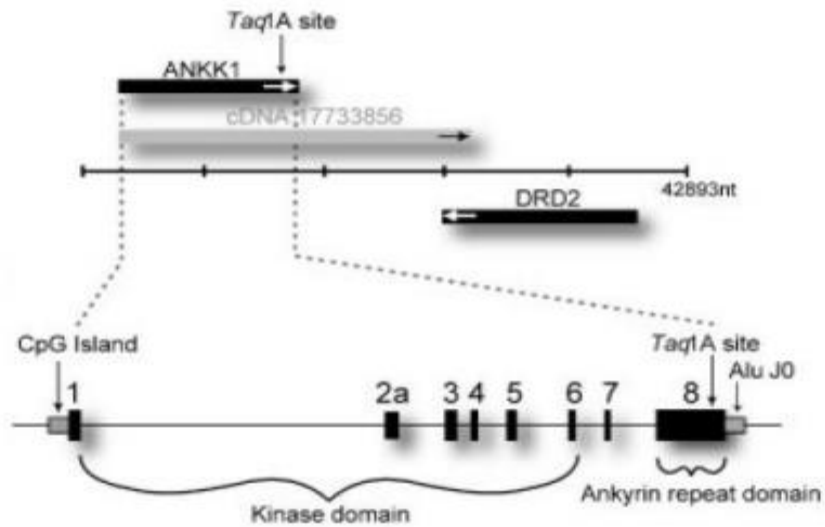
Neville y col. (2004) mostraron que la RFLP de TaqIA se encuentra en el gen que contiene 1 dominio de repetición de anquirina y quinasa (*ANKK1*; 608774.0001), ubicado aguas abajo del gen *DRD2* en la banda de cromosomas 11q23.1 ⁽²⁵⁾

El gen *ANKK1* se encuentra ubicado en 11q23.2, posee aproximadamente 13 kb, consta de 8 exones y se expresa en la placenta, la médula espinal y astrocitos. Codifica para una proteína de 765 aminoácidos. Pertenece al grupo proteico de serina/treonina cinasas y está implicado en las vías de transducción de señales. ⁽²⁹⁾

POLIMORFISMO TaqIA

En un principio el polimorfismo TaqIA fue ubicado en el gen *DRD2* 11q22-23 consistente en un cambio de una citosina por una timina.

El polimorfismo Taq1A se basa en una mutación detectada por RFLP ubicada cerca del extremo 3' del exón 8 del gen *ANKK1*. Dicha mutación da como resultado una sustitución missense (mutación sin sentido) (E713K) en la undécima repetición de ankirin del *ANKK1*. Aunque este cambio no altera la integridad estructural de la proteína, puede afectar la especificidad de unión al sustrato, por lo tanto, si se presenta esta sustitución se podría dar un cambio en la actividad de *ANKK1* pudiendo dar una explicación para la asociación del polimorfismo con trastornos neuropsiquiátricos tales como la adicción. ⁽²⁹⁾



SUICIDIO

El suicidio tiene antecedentes que se remontan a la existencia misma de la humanidad y sus características varían de acuerdo con la cultura y la estructura socioeconómica del contexto. Como fenómeno individual se ha conocido en todas las sociedades a través de la historia humana. Sin embargo, a pesar de esta antigüedad, actualmente, el suicidio es un problema de salud pública en el ámbito mundial. ⁽⁴⁾

A lo largo de la historia, el suicidio se ha presentado como un fenómeno que varía de acuerdo con la época y condiciones del país. En el tiempo prehispánico, por ejemplo, era considerado un acto de honor y veneración. Por el contrario, en la actualidad es visualizado como una decisión que proyecta debilidad, vergüenza o repudio. A pesar del rechazo generalizado en la sociedad, esta causa de mortalidad ha mostrado un incremento considerable a nivel nacional. Por esta razón, existe la necesidad de obtener algunas aproximaciones sobre el mismo, e inclusive de generar índices que permitan una interpretación de los acontecimientos o factores que dan pauta a dicho crecimiento. ⁽³⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido al suicidio como “el acto deliberado de quitarse la vida; este hecho es considerado grave y perjudicial tanto para el individuo que lo comete, como su contexto, debido a la intención destructiva que hay en él”. El suicidio es considerado un acto prevenible y en la actualidad la tasa de suicidios es un indicador de evaluación para los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS).⁽¹⁰⁾

De acuerdo con sus raíces etimológicas, la palabra suicidio proviene del latín Sui (de sí mismo) y Cadere (matar), que en conjunto significa “matarse a sí mismo”. El suicidio, es el acto autoinfligido que tiene como finalidad causarse la muerte en forma voluntaria, deliberada, en el que intervienen sucesivamente tres etapas, llamadas en conjunto proceso suicida: el deseo suicida, la idea y el acto suicida en sí.⁽⁴⁾

Por otro lado, se entiende como “conducta suicida” a toda acción mediante la cual el individuo se causa una lesión, independiente de la letalidad, del método empleado y del conocimiento real de su intención, se produzca o no la muerte del individuo.⁽⁴⁾

INTENTO SUICIDA Y SUICIDIO CONSUMADO

Definiciones de conductas suicidas:

Suicidio: conducta o acto autodestructivo, que tiene como meta alcanzar la muerte, en donde la persona tiene un elevado deseo de morir y la esperanza o creencia, de que con el método elegido es posible alcanzar dicha meta. Resultado de la conducta: la muerte.⁽⁴⁾

Intento de suicidio: conducta o acto autodestructivo, que tiene como meta alcanzar la muerte, así como en el suicidio, la persona presenta un elevado deseo de morir y el conocimiento, esperanza o creencia, de que con el método elegido es posible alcanzar dicha meta, la diferencia es que el resultado no es la muerte.⁽⁴⁾

Conducta Parasuicida: Es la actuación en donde la persona se provoca lesiones, muchas veces sin la intención clara de muerte y únicamente con el deseo de hacerse daño. En muchos casos se consideran una llamada de atención con intención manipulativa. ⁽⁴⁾

Conducta Suicida: En esta, la persona realiza lesiones autoinfligidas en las que hay evidencia de que, por un lado, la persona desea usar la aparente intencionalidad de morir con alguna finalidad y por otro lado, la persona presenta algún grado, determinado o no, de intencionalidad suicida. ⁽⁴⁾

Gesto Suicida: Acción o comunicación de una persona en relación con una conducta suicida, con una intención o finalidad para su entorno; puede tener consecuencias muy diversas. ⁽⁴⁾

Ideación Suicida: pensamientos de servir como agente de la propia muerte. La ideación suicida puede variar en gravedad dependiendo de la especificidad de los planes suicidas y del grado del intento suicida. ⁽⁴⁾

ESTADÍSTICA DEL SUICIDIO

El suicidio es un problema importante de salud pública y una causa importante de muerte en todo el mundo. Según la OMS, representa casi el 2% de las muertes en todo el mundo. Según cifras del INEGI en México, en 2016, ocurrieron 6 291 muertes por lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios), lo que representa una tasa de 5.1 suicidios por cada 100 000 habitantes. ⁽¹⁰⁾

En México las tasas de suicidio consumado están por debajo de la media mundial (11.4 vs. 4.1 por cada cien mil habitantes). Aun así, se ha convertido en un problema importante de salud pública, porque entre 1970 y 2007 las tasas subieron un 175%, a expensas de los jóvenes, entre quienes es ya la tercera causa de muerte. (36)

El análisis de las tasas de suicidios por grupo de edad y sexo permiten observar que, en la población masculina, las tasas más altas se presentan entre los grupos de edad de 20 a 44 años, siendo la de los jóvenes de 20 a 24 años la más alta con 16 suicidios por cada 100 000 hombres. En tanto que, en las mujeres, la tasa más alta se presenta en el grupo de edad de 15 a 19 años con 4 suicidios por cada 100 000 mujeres. Es de resaltar también que en la población mayor de 65 años la tasa de suicidios por sexo presenta diferencias significativas: en los varones la tasa es de 10.5 suicidios por cada 100 000 hombres, en tanto que, para las mujeres de este grupo de edad, la tasa es menor a un suicidio (0.7) por cada 100 000 mujeres. ⁽¹⁰⁾

Para 2016 el ahorcamiento, estrangulamiento o sofocación continuaban siendo la principal práctica para el suicidio, con 80.8% del total de suicidios para este año, seguido del disparo con arma (7.7 por ciento). Por sexo, el principal método utilizado por los hombres es el ahorcamiento, estrangulamiento o sofocación (82.2%) y 8.8% utilizó el disparo con arma de fuego, en tanto que, en las mujeres, 74.5% recurrió al ahorcamiento, estrangulamiento o sofocación y 18.3% al envenenamiento (por plaguicidas, químicos, drogas, medicamentos y otras sustancias). ⁽¹⁰⁾

ETIOLOGÍA DEL SUICIDIO

La etiología del comportamiento suicida es compleja, pero los resultados de muchos estudios sugieren que los determinantes genéticos son de gran importancia.

El suicidio es una muerte multicausal, pues involucra factores biológicos, psicológicos y sociales. Entre los factores biológicos se ha reportado baja concentración del ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con antecedente de suicidio; elevados niveles de actividad de la enzima MAO en las plaquetas; papel de los ejes hipotálamo-hipófisis suprarrenal e hipotálamo-hipófisis-tiroides en la génesis de la depresión; depleción global de catecolaminas. En líquido cefalorraquídeo, un metabolito de la dopamina, el ácido

homovanílico, aparece disminuido en los intentos de suicidio, lo que indicaría una disminución de dicho neurotransmisor. ⁽⁸⁾

La dopamina junto con la serotonina y la noradrenalina, forman parte de las grandes vías reguladoras del cerebro, en 1953, J. Olds y P. Milner, en la Universidad de McGill, en Canadá, descubrieron fortuitamente que la estimulación de algunas áreas cerebrales de la rata generaba una necesidad de repetir el estímulo, al punto de que si se les conectaba a un mecanismo de autoestimulación podían hasta dejar de alimentarse para auto estimarse. Se entendió que las ratas tenían una recompensa o placer con el estímulo y los puntos de estimulación positiva en el cerebro, que delinearon las vías de los sistemas de recompensa cerebral (src). Estos coincidían, mayoritariamente, con las vías dopaminérgicas cerebrales que se originan en el área tegmental ventral y se proyectan al núcleo accumbens o a la corteza prefrontal. ⁽⁸⁾

Entre 282 familiogramas del Registro de Citogenética del Human Genetics Unit (MRC) en Edimburgo, con anomalías autosómicas familiares, St Clair et al. (1990) encontraron una familia con 23 casos de trastornos mentales y / o conductuales. De los 77 miembros de las familias disponibles para el análisis citogenético, se encontró que 34 portaban una translocación equilibrada t (1; 11) (q43; q21). Se habían registrado diagnósticos psiquiátricos para 16 de los 34 miembros con la translocación en comparación con solo 5 de los 43 sin ella. Los puntajes de Lod (contra el vínculo casual de la translocación con la enfermedad mental) fueron mayores cuando los trastornos mentales en el fenotipo se restringieron a la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, la depresión mayor recurrente, la conducta adolescente y los trastornos emocionales. St Clair y col. (1990) sugirieron que la región 11q21-q22 puede ser el sitio de los genes que predisponen a enfermedades mentales graves y por ende a conductas suicidas. ⁽²⁵⁾

Durante mucho tiempo, se pensaba que Taq1A pertenecía al gen *DRD2* y se estudió de esa manera, sin embargo, se localiza en el extremo 3' del exón 8 del gen *ANKK1*,

cercano al gen *DRD2*. Taq1A es una de las variaciones genéticas más estudiadas en una amplia gama de trastornos psiquiátricos y también está relacionado con el alcoholismo, los rasgos antisociales y el intento suicida, sin embargo, hoy es bien sabido que Taq1A pertenece al gen *ANKK1*, ubicado en el exón 8, adyacente al gen *DRD2*, el gen *ANKK1* interactúa indirectamente con el gen *DRD2* por medio de la alteración de los genes regulados por NF- κ B. ⁽²⁾⁽¹¹⁾

FACTORES ASOCIADOS AL SUICIDIO

La investigación sobre la conducta suicida indica que son varios los factores asociados a un incremento en el riesgo de esta, los cuales pueden clasificarse en individuales, familiares o contextuales. ⁽¹²⁾

Entre los factores individuales se incluyen los trastornos mentales, factores psicológicos, sociodemográficos, genéticos y biológicos. Los principales factores de riesgo familiares y contextuales son la historia familiar de suicidio, las circunstancias vitales estresantes, factores sociales y ambientales (como el escaso apoyo familiar, bajo nivel socioeconómico y nivel educativo), la religión y la historia personal de maltrato físico y abuso sexual en la infancia. ⁽¹²⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que el maltrato en la infancia, también denominado abuso y negligencia, incluye todas las formas de maltrato físico y emocional, abuso sexual, negligencia y explotación que dan lugar a daño actual o potencial en la salud, desarrollo o dignidad del niño (Butchart y Harvey, 2009). ⁽¹²⁾

De modo general, la adversidad en la infancia constituye un factor de riesgo de psicopatología del adulto (Norman et al., 2012). Existe evidencia empírica amplia, incluidos estudios prospectivos, de su impacto en el desarrollo y en trayectorias vitales desadaptativas (Scott, Smith y Ellis 2010), así como en una evolución más

desfavorable y respuesta al tratamiento más pobre en síndromes específicos como los trastornos depresivos (Nanni, Uher, y Danese, 2012). ⁽¹²⁾

Así, el hecho de que el cerebro humano siga desarrollándose durante la infancia y la adolescencia, e incluso durante el período adulto, hace que sea especialmente vulnerable ante situaciones traumáticas o de estrés crónico, y se puedan producir daños, en ocasiones irreversibles, de tipo físico, emocional y cognitivo (Mesa-Gresa y Moya-Abiol, 2011). ⁽¹⁵⁾

En cuanto a lo neurobiológico, se ha estudiado el efecto del trauma psíquico sobre el cerebro: se ha observado una baja del volumen hipocampal, poca integración interhemisférica y desarrollo de una hiperrespuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Por ello se propone que el estrés temprano puede propiciar en la vida adulta psicopatología, siendo vulnerables aquellos quienes vivenciaron algún tipo de abuso infantil. ⁽³⁰⁾

Consistentemente, los estudios con muestras comunitarias y clínicas sugieren que las adversidades del desarrollo podrían también ser factores de riesgo de conducta suicida del adulto. Dicha asociación se ha observado en el caso del abuso físico y sexual (Brezo et al., 2008; Brodsky et al., 2001; Dube et al., 2001; Joiner et al., 2007). Además, el maltrato en la infancia se asocia a un riesgo incrementado de repetición de conducta suicida (Ystgaard, et al, 2004) y se ha observado una relación gradual entre número de experiencias adversas en la infancia e incremento en el riesgo de psicopatología en el adulto y haber realizado al menos un intento de suicidio a lo largo de la vida (Dube et al., 2001). Joiner (Joiner, 2005). ⁽¹²⁾

El trauma infantil aumenta dramáticamente el riesgo de intento suicida posterior, Dube y cols. reportaron un incremento del riesgo de intento suicida a lo largo de la vida en pacientes con historia de abuso infantil. En los individuos que no tenían experiencias adversas infantiles, la prevalencia de intento suicida fue de 1,1% mientras que la prevalencia de vida de tener al menos un intento suicida en la

población con reporte de eventos adversos infantiles en la niñez fue 3,8%. Cualquier categoría de experiencias adversas (abuso sexual, físico, etc.) incrementó el riesgo de suicidio 2 a 5 veces. ⁽³⁰⁾

ANTECEDENTES

Existen estudios que relacionan la presencia de polimorfismos del gen *DRD2* e intento suicida. En 2009 Suda Akira y colaboradores, realizaron un estudio de casos y controles en donde evaluaron las asociaciones entre intentos de suicidio violentos y no violentos y dos tipos de polimorfismos funcionales en el gen del receptor de dopamina D 2 (*DRD2*), Taq IA y -141C Ins / Del en población japonesa. ⁽²⁾

En este estudio se compararon 120 sujetos (hombres = 45, mujeres = 75) que intentaron suicidarse y fueron ingresados en la unidad de emergencia del Centro Médico de la Universidad de la ciudad de Yokohama contra 123 voluntarios sanos no relacionados (hombres = 42, mujer = 81). Todos los controles fueron reclutados después de que firmaran el consentimiento informado y se diagnosticó como saludable mediante entrevistas realizadas por médicos y la entrevista Mini-Neuropsiquiátrica. Sujetos con trastornos psiquiátricos agudos o crónicos y antecedentes de comportamiento suicida fueron excluidos. Todos los sujetos eran étnicamente japoneses. ⁽²⁾

En este estudio se encontraron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos -141C Ins / Del y Taq IA entre intentos de suicidio y controles sanos (-141C Ins /Del, $p = 0,01$; Taq IA, $p = 0,036$). El alelo Ins -141C Ins / Del fue significativamente más frecuente en los intentos de suicidio ($p = 0,011$), así como el alelo A2 de Taq IA ($p = 0,017$). El análisis de haplotipo no reveló un desequilibrio de enlace significativo entre -141C Ins / Del y los polimorfismos Taq IA ($D = 0,226$, $r^2 = 0,016$, $p = 0,10$). No se encontraron diferencias significativas en la distribución genotípica y alélica entre los intentos violentos y no violentos. El estudio sugiere que los polimorfismos del gen *DRD2* podrían estar involucrados en la susceptibilidad biológica del suicidio. ⁽²⁾

En este artículo se menciona que es necesario realizar un estudio más concluyente donde se emplee una muestra sustancialmente más grande para verificar las asociaciones entre los dos polimorfismos y los intentos de suicidio. Además, comentan que sería necesario realizar un estudio donde se analicen diversos genes, como los relacionados con la serotonina, que pueden aportar información importante en el estudio del suicidio.

En 2018, Genis y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles en población mexicana donde se revisó la asociación entre polimorfismos del gen *DRD2* rs6275 y rs1799978 y el polimorfismo Taq1A del gen *ANKK1* con intentos suicidas en población mexicana. ⁽¹⁾

El estudio se llevó a cabo en dos diferentes centros de salud, en el Departamento de Psiquiatría Ambulatoria del Hospital General de Comalcalco en el estado de Tabasco y en el Hospital Psiquiátrico "Dr. Juan N. Navarro" en la Ciudad de México; En este estudio se compararon 166 sujetos con intentos suicidas y 123 sujetos sin enfermedad mental ni intentos suicidas, con la finalidad de encontrar una asociación entre los polimorfismos del gen *DRD2* rs6275 y rs1799978 y el polimorfismo Taq1A del gen *ANKK1* con la presencia de intento suicida.⁽¹⁾

Los sujetos con y sin intento suicida fueron evaluados por un médico psiquiatra y se integró o descartó psicopatología de acuerdo con el DSMIV. Todos los sujetos tenían nacionalidad y ascendencia mexicana. ⁽¹⁾

En este estudio se encontró que los individuos que portaban el genotipo TT del polimorfismo rs1800497 del gen *ANKK1* mostraron un riesgo 3 veces mayor de intentar suicidarse (OR = 3,01; IC 95% 1.56–5.81, p = 0.001). Para los polimorfismos del gen *DRD2* (polimorfismo rs6275), el grupo control no estaba en equilibrio de Hardy-Weinberg (p=0.011), de igual forma el polimorfismo rs1799978 no se

encontraba en equilibrio Hardy-Weinberg ni en casos ni en controles; por lo tanto, ambos polimorfismos dopaminérgicos fueron excluidos de los análisis. ⁽¹⁾

De acuerdo con los autores del estudio, este era el primer estudio en analizar la asociación de las variantes del gen *DRD2* y *ANKK1* con intento de suicidio en una población latinoamericana.

Una de las limitaciones del estudio es el tamaño de la muestra, especialmente el número de controles, así como el número reducido de sujetos hombres participantes, ya que debido a esto no se pudieron establecer diferencias por género. Así mismo comentan que el estudiar únicamente tres polimorfismos entre todos los funcionales identificados para el gen *DRD2* y *ANKK1*, produjo un análisis limitado y bajo poder estadístico.

En 2005, Johann y colaboradores realizaron un estudio donde se evaluaba la asociación de la variante -141C Del del receptor de dopamina D2 (*DRD2*) con antecedentes familiares positivos y suicidio en alcohólicos alemanes, que reportaba la posible asociación entre el alelo -141C Del y el intento de suicidio en personas con dependencia al alcohol. ⁽¹³⁾

En 2019, Rivera-Iñiguez y colaboradores, realizaron un estudio donde valoraron la asociación de los polimorfismos del gen *DRD2/ANKK1* Taq1/A1 con el consumo excesivo de comida poco saludable y anomalías bioquímicas en la población mexicana, reportando que los portadores del alelo A1 consumieron más carbohidratos y carnes que legumbres, concluyendo que la presencia del alelo Taq1 A1 en mexicanos, aumenta dos veces el riesgo de presentar un deterioro en la calidad de la dieta, lo que a su vez puede predisponer a trastornos metabólicos. ⁽¹⁴⁾

En 2020 Hill y colaboradores realizaron un estudio para determinar si los niveles de agresividad infantil/adolescente y la variación en genes candidatos previamente asociados con conductas suicidas en adultos influían en la presencia de ideación

suicida en la niñez/adolescencia, y determinar si la ideación estaba asociada con depresión del adulto joven. ⁽³⁷⁾ Además, evaluaron en la cohorte de descendientes de familias con antecedente de abuso de alcohol, la influencia de los comportamientos agresivos en la niñez/adolescencia y la presencia de algunos genotipos de los genes *COMT*, *DRD2*, *ANKK1* y *HTR2C*, sobre la incidencia de pensamientos suicidas. Del mismo modo, analizó la influencia de los pensamientos suicidas y el comportamiento agresivo en la niñez/adolescencia con la presencia de depresión en adultos jóvenes, aplicando la escala de agresión Child Behavior Checklist (CBCL) a las madres de los participantes. ⁽³⁷⁾ Hill y colaboradores, encontraron que un SNP en el gen *ANKK1* (rs1800497) y otro en el gen *HTR2C* (rs6318), el haplotipo AAAC conformado por los genes *ANKK1-DRD2* y el haplotipo CCC del gen *HTR2C*, se asociaron significativamente con la presencia y aparición de ideación suicida en adolescentes. El seguimiento en la edad adulta mostró una relación significativa entre la ideación suicida en la infancia/adolescencia y la depresión en la edad adulta. ⁽³⁷⁾

En 2014, Kokoulina y Fernández realizaron un estudio donde se evaluaba la relación entre el maltrato físico y emocional en la infancia y la conducta suicida en el adulto, reportando que el maltrato en la infancia se asociaba con más frecuencia con la ideación suicida en la edad adulta y aquellos con historia de maltrato físico en la infancia se asociaban con mayor frecuencia de conductas suicidas en la edad adulta. ⁽¹²⁾

En 2021, Park y colaboradores, realizaron un estudio en donde evaluaban la asociación entre trauma infantil y conducta suicida en la población general, en donde encontraron que cualquier tipo de trauma infantil, se asoció con mayores niveles de tendencias suicidas, ansiedad, depresión y estrés percibido, así como con una menor calidad de vida relacionada con la salud, en la población general. ⁽³⁸⁾

JUSTIFICACIÓN

El suicidio es un problema de salud pública, ya que es una de las diez causas principales de muerte a nivel mundial, y en la población joven se encuentra entre las dos o tres primeras causas de muerte. Anteriormente se pensaba que el suicidio era más frecuente en sociedades o países desarrollados; sin embargo, las tasas de suicidio no parecen estar relacionadas con el desarrollo técnico ni económico. ⁽¹⁰⁾⁽⁴⁾

El intento suicida es el acto que tiene como finalidad quitarse la vida; pero que no necesariamente llega a la muerte. En el ámbito internacional el suicidio forma parte de las diez primeras causas de muerte y la tercera causa de muerte en menores de 35 años; por lo tanto, la población más joven es más susceptible al suicidio que los de edad mayor. Se ha calculado que existe un intento suicida cada tres segundos y un suicidio consumado cada 40 segundos y por cada suicidio consumado, existen de 10 a 20 intentos de suicidio fallidos. Un millón de personas muere por suicidio en un año, para el año 2020 se calcula que la cifra ascenderá a millón y medio de muertes por año y de 15 a 30 millones en intento suicida. Del 25 al 30% de los supervivientes repetirán el acto suicida. ⁽⁶⁾

Aunque el suicidio tiene una etiología multifactorial, existe evidencia que demuestra que los factores genéticos juegan un papel importante en la etiología del suicidio; de esta manera, se ha observado que personas con antecedentes familiares de suicidio y de trauma en la infancia, tienen mayor riesgo de intento suicida. ⁽²⁾

La evidencia histórica muestra que el ácido homovanílico, (un metabolito de dopamina), disminuye en pacientes con intentos de suicidio. Por lo que, algunas investigaciones han estudiado la asociación entre el sistema dopaminérgico y el suicidio. Un gen candidato asociado con el comportamiento suicida es el gen del receptor de dopamina D2 (*DRD2*). ⁽¹⁾

Los polimorfismos del gen *DRD2* como -141C Ins/Del, rs6275 y rs1799978 han sido asociados con la dependencia a diversas sustancias como alcohol y heroína, así como a esquizofrenia refractaria a tratamiento y un incremento en el riesgo suicida, esto se explica a través de mecanismos que incluyen el reforzamiento del efecto de

sustancias adictivas, características de personalidad y desórdenes psiquiátricos, que propician un menor control de la impulsividad y por ende un mayor riesgo suicida. Con relación a mecanismos de reforzamiento se conoce que las sustancias psicoactivas inician aumentando la liberación de dopamina en el núcleo accumbens desde el área tegmental ventral, como parte de un circuito de recompensa cerebral que se asocia con estados de ánimo positivos como el placer o la euforia. ⁽¹¹⁾

Ante este panorama, este estudio busca estudiar la asociación entre los polimorfismos rs6275 y rs1799978 del gen *DRD2* y el intento suicida en pacientes con antecedente de trauma en la infancia.

Únicamente existe un estudio previo en población mexicana que compara la asociación entre los polimorfismos de los genes *DRD2* y *ANKK1* e intento suicida, si bien no fue posible establecer una asociación entre los polimorfismos rs6275 y rs1799978 e intento suicida, resulta importante llevar a cabo este estudio, dado que la muestra en el estudio previo incluía pacientes pediátricos, de diferentes comunidades, (con tasas de suicidio diferentes), lo cual podría ser considerado como un posible sesgo en la muestra.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA A RESOLVER

¿Existe una asociación entre los polimorfismos rs6275 y rs1799978 del gen *DRD2* y el intento suicida en pacientes con antecedentes de trauma en la infancia?

HIPÓTESIS

Los sujetos portadores de variantes particulares de los polimorfismos rs6275 y rs1799978 del gen *DRD2* y que presentan el antecedente de trauma en la infancia tienen más riesgo de realizar un intento suicida que los pacientes que no son portadores de dichos polimorfismos y no cuentan con el antecedente de trauma en la infancia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar asociación entre los polimorfismos rs6275 y rs1799978 del gen *DRD2* y el intento de suicidio en pacientes con antecedente de trauma en la infancia comparado con aquellos que no presentan el antecedente de trauma en la infancia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar los factores sociodemográficos asociados a intento de suicidio en pacientes hospitalizados o en la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

Identificar asociación entre los polimorfismos rs6275 y rs1799978 del gen *DRD2* en pacientes con intento suicida y antecedente de trauma en la infancia del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

Determinar la frecuencia del antecedente de trauma en la infancia en pacientes con intento suicida

CRITERIOS DE PARTICIPACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad.

Que se encuentren hospitalizados o en la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Que sepan leer y escribir, que sean capaces de comprender de qué consta el estudio.

Que cuente con el antecedente de intento suicida reciente (\leq 1año)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes menores de 18 años y mayores de 60 años.

Pacientes con algún trastorno psicótico diagnosticado mediante criterios DSM5

Pacientes que no sepan leer y escribir

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Paciente que no complete las escalas

Paciente con datos incompletos

VARIABLES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

DISEÑO DE ESTUDIO

VARIABLES	TIPO	MODO DE EVALUACIÓN	MEDICIÓN
POLIMORFISMOS GEN DRD2	Categórica	Discriminación alélica	Portación del alelo
ANTECEDENTE DE INTENTO DE SUICIDIO	Categórica	Por revisión de expediente	Sí/No
MÉTODO UTILIZADO PARA INTENTO DE SUICIDIO	Nominal	Revisión del expediente	Presencia de método.
ANTECEDENTE DE TRAUMA	Categórica y nominal	Aplicación de cuestionario de Trauma infantil	Puntaje categórico y nominal de cinco subescalas
ANTECEDENTES FAMILIARES DE SUICIDIO	Discreta, categórica	Entrevista directa	Sí/No
EDAD	Continua	Entrevista directa	Años
SEXO	Discreta, dicotómica	Entrevista directa	Hombre/mujer
NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS	Categórica	Entrevista directa	Años de estudios
ESTADO CIVIL	Nominal	Entrevista directa	Casado/Cohabitando
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL	Nominal	Revisión del expediente	Cumple criterios diagnósticos según DSM V
COMORBILIDADES	Nominal	Revisión del expediente	Cumple criterios diagnósticos según DSM V

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, transversal, comparativo de casos.

UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

El estudio se llevará a cabo en el servicio de hospitalización y consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

CLINIMETRÍA

CUESTIONARIO DE TRAUMA INFANTIL, FORMULARIO CORTO (CTQ-SF)

Escala de auto reporte de 28 ítems, para adultos y adolescentes, que evalúa exhaustiva y retrospectivamente el antecedente de estrés adverso temprano (EAT), fue desarrollado a partir de una versión inicial de 70 ítems (CTQ) desarrollada por Bernstein et al. (1994); La longitud de la escala se redujo de 70 a 28 elementos según análisis factoriales exploratorios y confirmatorios.

El CTQ-SF, permite evaluar retrospectivamente los traumas interpersonales en la infancia, entre ellos, está considerado el maltrato infantil. Éste se define como todas las formas de abuso físico, maltratos emocionales, abusos sexuales, el abandono, el trato negligente o la explotación comercial o de otro tipo que resulte un daño real o potencial a la salud, la supervivencia, el desarrollo o la dignidad de un niño en el contexto de una relación de responsabilidad, confianza o poder (Krug, Mercy, Dahlberg & Zwi, 2002).⁽³⁹⁾

Los autores del CTQ-SF, proporcionan las siguientes definiciones de los tipos de maltrato infantil: El abuso sexual se definió como el contacto o conducta sexual entre un niño menor de 18 años y un adulto o una persona mayor. El abuso físico se definió como aquellas agresiones corporales a un niño por un adulto o persona mayor, que representan un riesgo de o resultó en una lesión. El abuso emocional se definió como, aquellas agresiones verbales al sentido de valía o bienestar de un niño o cualquier conducta humillante o degradante dirigida hacia un niño por un adulto o una persona mayor. El descuido físico se definió como aquellos actos por parte de los cuidadores, que no satisfagan las necesidades físicas básicas del niño, incluidos alimentos, vivienda, ropa, seguridad y atención médica "(la supervisión deficiente de los padres también se incluyó en esta definición si pone en peligro la seguridad de los niños). La negligencia emocional se definió como aquella incapacidad de los cuidadores para satisfacer las necesidades emocionales y psicológicas básicas de los niños, que incluyen amor, pertenencia, cuidado y apoyo (Bernstein & Fink, 1998).⁽⁴⁰⁾

Está compuesto de 5 subescalas que evalúan abuso emocional (AE), abuso físico (AF), abuso sexual (AS), negligencia emocional (NE) y negligencia física (NF), cada una representada en 5 ítems evaluados con respuestas de escala tipo Likert de 5

puntos (desde “nunca” hasta “casi siempre”). Cuenta con tres ítems adicionales para la detección de respuestas socialmente aceptadas o subregistro de estrés adverso temprano (EAT).

El Cuestionario de trauma infantil: formulario corto (CTQ-SF; Bernstein y Fink, 1998; Bernstein et al., 2003) es el instrumento estándar de oro para la autoevaluación retrospectiva del maltrato infantil y cumple con la mayoría de estos requisitos. ⁽¹⁶⁾

Debido a que el CTQ-SF evalúa cinco tipos de maltrato ampliamente aceptados: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física (Bernstein y Fink, 1998; Sedlak et al., 2010), a que su aplicación es simple y breve y que relativamente no es invasivo, es un buen instrumento de detección para fines clínicos y de investigación. Así mismo, cada ítem se califica usando respuestas tipo Likert para crear escalas dimensionales y tres puntos de corte de severidad para cada escala (Bernstein y Fink, 1998). El CTQ-SF ha demostrado propiedades psicométricas adecuadas, incluido un buen ajuste de la estructura de cinco factores en muestras clínicas y no referidas, especificidad satisfactoria, buena sensibilidad y validez convergente y discriminante (Bernstein y Fink, 1998; Bernstein et al. 2003). ⁽¹⁶⁾

El Cuestionario de Trauma Infantil Formulario corto (CTQ-SF), tarda entre 5 y 10 minutos en completarse, es la herramienta de detección más utilizada en la investigación médica. El CTQ-SF es una medida multidimensional diseñada para su uso en poblaciones clínicas y comunitarias. ⁽¹⁶⁾

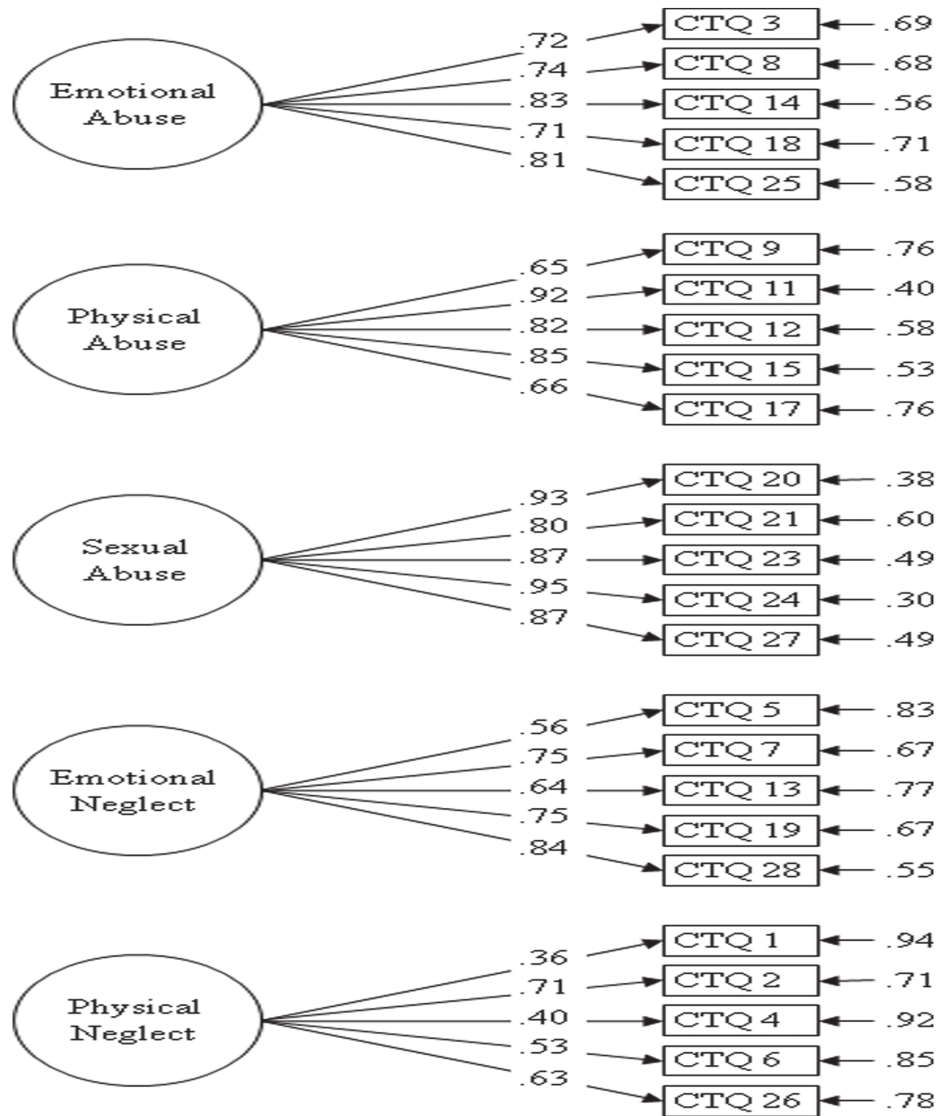


Figura 1. Cargas estandarizadas de los ítems del CTQ-SF español en el análisis factorial confirmatorio. Las cargas factoriales de los elementos CTQ-SF se muestran en el lado izquierdo de cada elemento. Las cargas de los residuos se muestran en el lado derecho. ⁽¹⁶⁾ Tomado de Bernstein y Fink, 1998.

METODOLOGÍA

PROCEDIMIENTO

Se acudió al servicio de hospitalización con los médicos adscritos de los tratamientos, para informarles sobre mi protocolo de investigación y solicité su permiso para invitar a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión al proyecto; Posteriormente, se les ofreció participar a los sujetos, aclarando que su tratamiento médico es independiente de su participación en el estudio, una vez que aceptaron participar, se les otorgó un consentimiento informado en el que se explicó el estudio, los procedimientos de evaluación. En el caso de los pacientes de la consulta externa, informé a los médicos de la consulta externa sobre mi proyecto de investigación y les solicité que invitaran a aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión al proyecto, a través de un folleto informativo con mis datos de contacto.

Posterior a aceptar participar en el estudio, se aplicó el Cuestionario de trauma infantil (CTQ) (Bernstein et al., 2003), el cual es un autoinforme de 28 ítems utilizado para evaluar la gravedad de cinco tipos diferentes de maltrato infantil (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional, negligencia física) y los datos obtenidos fueron concentrados por el médico residente para realizar al análisis estadístico.

Se les solicitó su permiso para la toma de muestras sanguíneas (5 ml) para la extracción del DNA.

Al finalizar la aplicación del Cuestionario de trauma infantil (CTQ) (Bernstein et al., 2003), se realizó junto al paciente un plan de seguridad, el cual consistía en identificar los desencadenantes de la ideación suicida, las emociones experimentadas durante dichos sucesos, las actitudes de riesgo y las acciones internas y externas que el paciente puede llevar a cabo para disminuir la presencia de pensamientos suicidas, así como los sitios y contactos a los que puede acudir en caso de persistencia de pensamientos suicidas. Dicho documentó se integró al expediente clínico, para que, al egreso del paciente, le fuera entregado. Una vez

concluido el plan de seguridad, se les otorgó a los pacientes un tríptico informativo sobre los principales trastornos psiquiátricos y el suicidio, en donde también se incluían los números telefónicos de atención en crisis y la dirección de los principales hospitales psiquiátricos en la Ciudad de México.

ANÁLISIS GENÉTICO

Primero, se llevó a cabo la extracción del DNA mediante el kit de DNA Flexigene®, a partir de 5 ml de sangre periférica.

Posteriormente se llevó a cabo la genotipificación de los SNP rs1799978 y rs6275 del gen *DRD2*. La genotipificación de cada uno de los polimorfismos fue realizada mediante el método de discriminación alélica con sondas Taqman; a través del método 5'-fluorogénico exonucleasa, con un volumen de reacción de 7 µl, conteniendo 2 µl de DNAg 50 ng/µl 2.5 µl de TaqMan® Master Mix II 2X de 0.125 µl de sonda TaqMan 40X.

La amplificación fue realizada a través del StepOnePlus real-time PCR system (Applied Biosystems), en donde se utilizaron oligonucleótidos etiquetados con fluoróforos, para realizar los siguientes ciclos:

Desnaturalización 40 ciclos a 95 °C por 15 segundos

Alineamiento 1 minuto a 60 °C

Extensión 5 minutos a 60 °C

RECURSOS HUMANOS

Médico residente, personal de laboratorio de farmacogenética, asesor metodológico y asesor teórico.

RECURSOS MATERIALES

El material para la toma de muestras sanguíneas y los reactivos necesarios para el análisis genético serán proporcionados por el Departamento de farmacogenética. Se cuenta con las sondas para llevar a cabo el análisis por discriminación alélica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo del poder del tamaño de muestra se utilizó el programa Quanto versión 1.2.3. Tomando en cuenta un modelo de herencia aditivo y una MAF del 0.4729 y del 0.1051 con una tasa de prevalencia de 5.3 por cada 100,000 habitantes, nos dio un cálculo aproximado de 100 pacientes por grupo, sin embargo, debido a la situación de salud mundial por SARS-COV 2 solo fue posible recabar un total de 40 pacientes, de los cuales solo se utilizaron 38 para el análisis estadístico.

Después de haber realizado el llenado de la base de datos en el programa EXCEL, ésta fue revisada por el tutor metodológico, quien corrigió errores de vaciado y validó la información, posteriormente, se exportó dicha base de datos al programa estadístico SPSS para su análisis. Para el análisis de las variables nominales u ordinales se realizaron pruebas no paramétricas de tipo X^2 cuadrada y para la comparación de medidas entre 2 muestras independientes en variables de distribución normal se realizó la T de student.

Se efectuó la obtención del Odds Ratio, para determinar la relación existente entre el antecedente de intento de suicidio y la presencia de los polimorfismos estudiados.

Se consideró en todas las pruebas una significancia estadísticamente significativa cuando el valor de p sea menor a 0.05.

MÉTODO DE CAPTACIÓN DE DATOS

Clinimetrías

Formatos de llenado
Resultados de laboratorio

MÉTODO DE PROCESO DE DATOS

Computadora portátil
Computadora de escritorio.
Software SPSS

MÉTODO DE PRESENTACIÓN DE DATOS

Protocolo escrito
Presentación con diapositivas
Resumen impreso

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio apegado a los lineamientos de los artículos 96 al 103 del título quinto de la Ley General de Salud, así mismo, de acuerdo al artículo 17 del título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” capítulo I este estudio se clasifica con riesgo mínimo, el cual incluye: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes residuales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar

desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

Para el presente estudio se utilizó una escala autoaplicable para conocer el antecedente de trauma en la infancia y se evaluó a través del expediente el antecedente de intento suicida reciente ≤ 1 año.

La posibilidad de complicaciones relacionadas a este procedimiento es mínima, entre ellas se incluye una posible inflamación del sitio de punción, hemorragia, dolor en el sitio de punción, para lo cual se aplicarían medidas físicas, así mismo podrían re-experimentar antecedente de trauma en la infancia, de ser así se brindaría contención verbal (a través de técnicas de respiración y de mentalización), tras lo cual, la doctora Griselda Flores Flores (médico psiquiatra adscrito al servicio de hospitalización y coinvestigador del protocolo) y la investigadora principal Reyes Rivera Rosa Julieta (residente de psiquiatría de tercer año e investigador principal) darían seguimiento de su condición y estaríamos a cargo de la atención que necesitaran, no obstante, ninguno de los participantes requirió contención verbal o seguimiento posterior a aplicación de escala auto aplicable.

Se les explicó a los sujetos que no recibirían ninguna remuneración económica por participar en este estudio, no obstante, se les otorgó un tríptico con información acerca de suicidio y se realizó con ellos un plan de seguridad que también se dejó en su expediente, para que a su egreso lo llevaran consigo. Se les informó a los pacientes que, si no aceptaban participar, (lo cual es su derecho), no tendrían ninguna repercusión en su atención y podrían retirarse en cualquier momento del transcurso de la investigación sin que esto causara un perjuicio en su atención

médica psiquiátrica en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Como beneficio directo se les otorgó un folleto psicoeducativo a los participantes, en donde se brindó información sobre los principales Trastornos mentales y la conducta suicida y se realizó en conjunto con el paciente un plan de seguridad, en donde se identificaron las principales causas particulares que ocasionan en el paciente pensamientos suicidas, las conductas de riesgo que este adopta, las emociones experimentadas por este y técnicas internas o externas que puede utilizar el paciente para mejorar los pensamientos suicidas, así como alternativas psicológicas o psiquiátricas a donde el paciente podría acudir en caso de crisis (pensamientos suicidas).

RESULTADOS

MUESTRA TOTAL

Se conformó por una $n=40$ pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Del total de la muestra, 38 pacientes cumplieron con el antecedente de intento suicida menor a un año y 2 pacientes no cumplían con el antecedente de intento suicida menor a un año. El resto de las variables sociodemográficas de la muestra total se muestran en la tabla 1.

Debido al tamaño reducido de la muestra, las variables sociodemográficas no se pudieron comparar con un grupo control, por lo que únicamente se llevaron a cabo de manera descriptiva.

Dentro de estas variables, podemos observar que la edad promedio de los participantes es de 28.6 años, la mayoría pertenecen al sexo femenino, en promedio estudiaron 16.8 años, alrededor del 31% de los participantes son casados o cohabitan juntos, el diagnóstico principal con el que contaban los participantes es el Trastorno depresivo mayor, la principal comorbilidad con la que contaban los participantes fue el Trastorno por uso de sustancias, seguida del Trastorno de

Ansiedad Generalizada y el Trastorno Límite de la Personalidad. Alrededor del 9% de los participantes contaban con el antecedente de intento suicida en la familia.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con intento suicida.

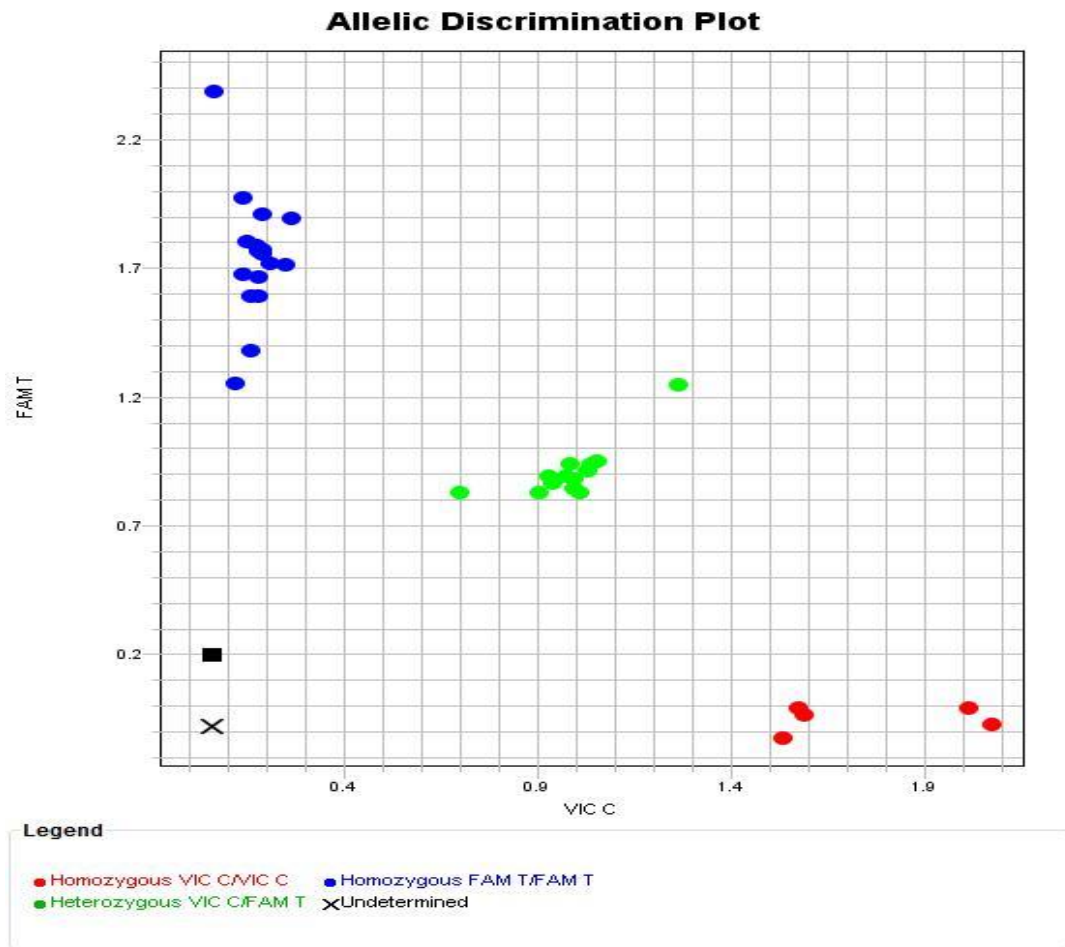
Características	Pacientes (n=38)
Edad, media (DE)	28.6 (11.9)
Sexo, n (%)	
Femenino	32 (84)
Masculino	6 (16)
Años educativos, media (DE)	16.8 (3.7)
Casado/cohabitando, n (%)	31 (81.5)
Diagnostico principal, n (%)	
Trastorno depresivo mayor	35 (91)
Trastorno de estrés postraumático	1 (3)
Trastorno de pánico	1 (3)
Trastorno límite de la personalidad	1 (3)
Comorbilidades, n (%)	
Trastorno de ansiedad generalizada	9 (23.6)
Trastorno límite de la personalidad	8 (21)
Trastorno depresivo mayor	2 (5.2)
Trastorno de uso de sustancias	10 (26.3)
Trastorno de la conducta alimentaria	4 (10.5)
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	3 (7.8)
Trastorno de estrés postraumático	6 (15.7)
Antecedentes heredofamiliares de conducta suicida, n (%)	9 (23.6)
Puntaje de Cuestionario de trauma en la infancia, media (DE)	
Trauma en la infancia	63.9 (11.7)
Abuso emocional	14.3 (5.7)
Abuso físico	9.6 (5.6)
Abuso sexual	9.3 (5.8)
Negligencia emocional	17.6 (5)
Negligencia física	12.9 (2)
Edad del primer intento suicida, media (DE)	20.7 (9.9)
Número de intentos suicidas, n (%)	
1	4 (10.5)
2	11 (29)
3	13 (34.2)
≥ 4	10 (26.3)
Edad del último intento suicida, media (DE)	27.3 (11.9)
Método usado en el último intento suicida, n (%)	
Intoxicación farmacológica	17 (45)
Cortes en extremidades	12 (31.5)
Ahorcamiento	2 (5.2)
Salto al vacío	4 (10.5)
Otras	3 (7.8)

ANÁLISIS GENÉTICO

A continuación, se presentan las gráficas de dispersión obtenidas durante la amplificación del DNA. En la primera gráfica, podemos observar la distribución de los alelos del polimorfismo rs6275, en el eje de las X se representa el alelo C y en el eje de las Y encontramos el alelo T.

En la parte superior derecha, en color azul, las muestras que presentan alelos T homocigotos, al centro, representadas en color verde, podemos observar las muestras con alelos T y C heterocigotos, por último, en la esquina inferior izquierda, podemos observar en color rojo las muestras que tienen alelos C homocigotos.

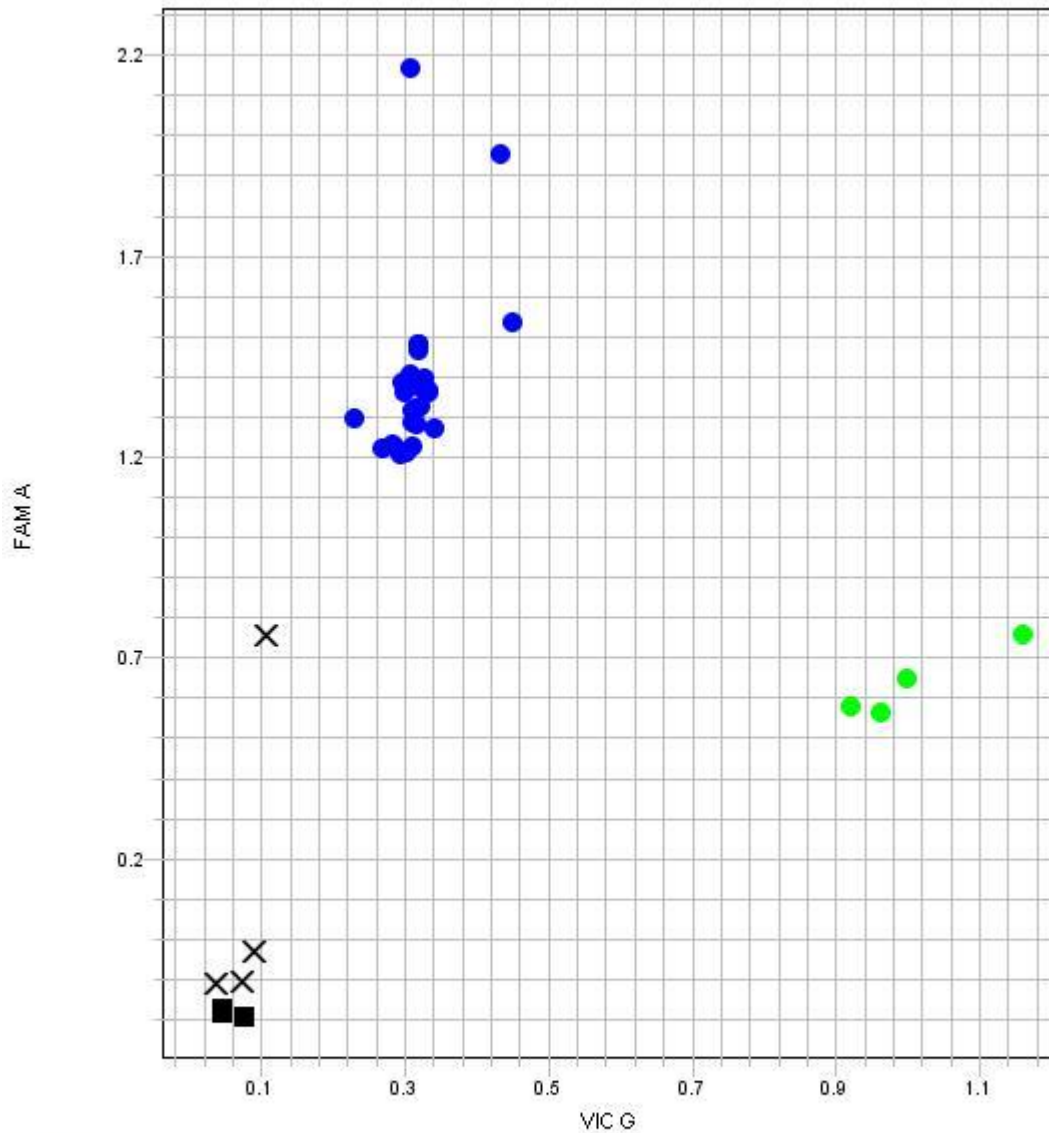
Polimorfismo rs6275



En la siguiente gráfica se observa la distribución de las muestras de DNA para el polimorfismo rs1799978, en la esquina superior derecha se observan las muestras de DNA que tienen alelos A homocigotos y en la esquina inferior izquierda se observan las muestras de DNA que tienen alelos A y G heterocigotos.

Polimorfismo rs1799978

Allelic Discrimination Plot



Legend

- Homozygous VIC G/VIC G
- Homozygous FAM A/FAM A
- Heterozygous VIC G/FAM A
- ✕ Undetermined

Para realizar el análisis genético, se dividió la muestra total en dos grupos, pacientes con antecedente de intento suicida y pacientes sin antecedente de intento suicida,

debido a que dentro de la muestra total solo habían dos participantes sin antecedente de intento suicida, se decidió excluirlos y utilizar la base de datos Ensembl para utilizar las frecuencias de los polimorfismos de controles en población mexicana para la comparación con los casos; Los controles consisten en personas de Los Ángeles de ascendencia mexicana. Al final, cada grupo quedó conformado por 38 personas cada uno.

En la tabla 2, se presenta el análisis de frecuencias de genotipos y alelos de los polimorfismos del gen *DRD2*

Tabla 2. Análisis de frecuencias de genotipos y alelos de los polimorfismos del gen *DRD2*.

SNP	IS	Controles	Estadísticos
rs6275			
TT	19 (0.5)	6 (0.09)	$\chi^2=24.8$, 2gl, $p=0.0000$;
TC	13 (0.34)	25 (0.39)	
CC	6 (0.16)	33 (0.52)	$\chi^2=28.7$, 1gl, $p=0.0000$)
T	51 (0.67)	37 (0.29)	
C	25 (0.33)	91 (0.71)	
rs1799978			
AA	33 (0.87)	49 (0.77)	$\chi^2=1.6$, 1gl, $p=0.19$
AG	5 (0.13)	15 (0.23)	
GG	0	0	; $\chi^2=1.5$, 1gl, $p=0.22$)
A	71 (0.93)	113 (0.88)	
G	5 (0.07)	15 (0.12)	

En cuanto al polimorfismo rs6275, el análisis por genotipos encontró asociación con el intento suicida. Sin embargo, vale la pena mencionar que la comparación se realizó con datos de frecuencias en población general. Además, encontramos una diferencia estadísticamente significativa al realizar el análisis por portación del T se encontró con mayor frecuencia en el grupo de sujetos con antecedente de intento suicida comparado con los controles. Así mismo, observamos que el portar con el alelo T aumenta el riesgo de realizar un intento suicida de cinco veces ($\chi^2=28.7$, gl=1, $p=0.0000$; OR=5, 95% IC 2.7-9.2).

En cuanto al polimorfismo rs1799978, encontramos que las frecuencias de genotipos en nuestra muestra resultaron ser similares a las ya reportadas en las bases de datos de acceso internacional en población mexicana, por lo que no encontramos ninguna asociación entre las variantes genéticas de este polimorfismo y el antecedente de intento suicida (Tabla 2).

Finalmente se presenta la tabla 3, que muestra la relación de los genotipos de las variantes analizadas con el antecedente de trauma en la infancia, de acuerdo con las cinco categorías evaluadas por el CTQ-SF.

Tabla 3. Trauma en la infancia en relación con los genotipos de las variantes analizadas.

Trauma	Variante		Estadísticos
	rs6275		
	TT+TC	CC	
Trauma en la infancia, media (DE)	64.2 (11.6)	62.3 (13.2)	t=0.32, p=0.75
Abuso emocional	14.5 (5.6)	13.1 (6.4)	t=0.49, p=0.63
Abuso físico	9.8 (5.6)	8.6 (6.1)	t=0.44, p=0.66
Abuso sexual	9.6 (5.9)	7.6 (5.6)	t=0.79, p=0.45
Negligencia emocional	17.2 (5)	19.8 (4.5)	t=-1.2, p=0.24
Negligencia física	12.9 (2.2)	13 (1.4)	t=-0.13, p=0.89
	rs1799978		
	AG+GG	AA	
Trauma en la infancia, media (DE)	63.3 (11)	68 (16.5)	t=0.61, p=0.56
Abuso emocional	14.3 (5.5)	14.6 (7.2)	t=-0.08, p=0.93
Abuso físico	9.6 (5.5)	10.2 (7.1)	t=-0.17, p=0.86
Abuso sexual	9.1 (5.6)	10.4 (7.4)	t=-0.35, p=0.73
Negligencia emocional	17.3 (5)	19.4 (4.8)	t=-0.87, p=0.41
Negligencia física	12.8 (2.1)	13.4 (1.6)	t=-0.65, p=0.53

En la tabla 3, podemos observar que para el polimorfismo rs6275 y rs1799978, el puntaje global del cuestionario de trauma en la infancia versión corta (CTQ-SF) y el puntaje individual de cada una de las categorías evaluadas por el CTQ-SF son similares en ambos grupos, sin identificar una significancia estadística mediante la prueba T de student.

DISCUSIÓN

Si bien la etiología del suicidio es multifactorial, las investigaciones previas demuestran que un componente importante de dicha etiología podría deberse a componentes genéticos, por lo que enfocar nuestros esfuerzos y estudios a indagar sobre la asociación genética y el suicidio, nos podrían brindar mayores herramientas clínicas y de tratamiento para ayudar a nuestros pacientes.

Algunos reportes previos, han sugerido que la función dopaminérgica tiene una participación importante en la expresión del comportamiento suicida, por lo que la investigación se ha enfocado en analizar la asociación entre algunos polimorfismos del gen *DRD2* y el intento suicida. Tal es el caso del estudio realizado por Suda et al cols² en 2009 en población japonesa, cuyo objetivo era examinar la asociación entre el intento suicida y los polimorfismos del gen *DRD2* TaqIA y -141C Ins/Del, en donde se encontraron diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas de ambos polimorfismos entre los participantes que intentaron suicidarse y los que no, sin embargo, debemos recordar que estos hallazgos no pueden ser extrapolados a nuestra población, debido a que las frecuencias de los genotipos y alelos varían entre poblaciones.

Por otra parte, en el estudio realizado por Genis Mendoza et al cols¹ en 2018 en población mexicana, cuyo objetivo fue analizar la posible asociación de variantes polimórficas de los genes *DRD2* (rs6275 y rs1799978) y *ANKK1* (rs1800497) en pacientes con antecedente de intento de suicidio sin otra comorbilidad psiquiátrica, se encontró que los individuos que portaban el genotipo TT del polimorfismo rs1800497 del gen *ANKK1* tenían un riesgo tres veces mayor de intentar suicidarse, no así, los pacientes que tenían los polimorfismos estudiados del gen *DRD2*.

En nuestro estudio encontramos que tanto las frecuencias de genotipos, como de alelos del polimorfismo rs1799978 (*DRD2*) resultaron similares a las reportadas previamente para población mexicana. Respecto a este polimorfismo, no

encontramos asociación estadísticamente significativa con el antecedente de intento de suicidio o de trauma en la infancia.

El polimorfismo rs6275 mostró resultados interesantes en nuestro estudio, ya que encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el alelo T del polimorfismo rs6275 y el antecedente de intento suicida en nuestra población, no obstante, es importante destacar que, debido a la muestra reducida de sujetos sin intento suicida, se llevó a cabo la comparación con las frecuencias alélicas y genotípicas de la base de datos Ensembl para población mexicana. Por este motivo, será importante replicar estos hallazgos en pacientes sin intento suicida de nuestra población, para corroborar si existe una significancia estadística, como la encontrada en este estudio.

Del mismo modo, encontramos que las personas que portan el alelo T del polimorfismo rs6275 del gen *DRD2*, tienen cinco veces más riesgo de presentar un intento suicida en su vida. Resulta muy interesante que este hallazgo no ha sido reportado en estudios genéticos previos.

Con respecto al antecedente de trauma en la infancia, no logramos obtener una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de los polimorfismos estudiados del gen *DRD2* y el antecedente de trauma en la infancia, a pesar de que todos los participantes contaban con al menos un antecedente de trauma en la infancia, de acuerdo con las cinco categorías que evalúa el cuestionario de trauma en la infancia, esto nos hace suponer que si bien dicho antecedente es una importante causa de psicopatología en la edad adulta, no condiciona la expresión del intento suicida.

Es de suma importancia comentar que el estudio cuenta con limitaciones relevantes; En primer lugar, el tamaño de la muestra es pequeño y debido a esto, los resultados tienen poco poder estadístico y no pueden ser generalizables.

En segundo lugar, la comparación contra el grupo de pacientes con intento suicida se realizó con la base de datos Ensembl, de población mexicana; sin embargo, no podemos asegurar que alguno de los sujetos pudiera haber presentado intento suicida, lo cual podría haber provocado un sesgo en los hallazgos obtenidos.

Aun así, consideramos que el estudio también tiene fortalezas. En primer lugar, el presente estudio es el primero en analizar la asociación de los polimorfismos rs6275 y rs1799978 del gen *DRD2* y el antecedente de intento suicida y trauma en la infancia en población mexicana, ya que previamente sólo se había analizado la asociación entre dichos polimorfismos y el antecedente de intento suicida.

En segundo lugar, consideramos que nuestro estudio aporta información relevante, ya que reportamos asociación entre el polimorfismo rs6275 del gen *DRD2* y el intento suicida en la población mexicana.

Debido a lo anterior, consideramos que es necesario llevar a cabo más estudios con muestras más grandes de nuestra población y que a pesar de sus limitaciones, es una buena base para continuar las investigaciones de asociación genética y el suicidio en México.

CONCLUSIONES

El polimorfismo rs6275 del gen *DRD2* presentó asociación con presentar el antecedente de intento suicida.

La portación del alelo T del polimorfismo rs6275 del gen *DRD2*, presenta un riesgo cinco veces mayor para presentar un intento suicida a lo largo de la vida, en comparación con aquellas personas no portadoras del alelo T.

No encontramos asociación significativa entre la presencia del polimorfismo rs1799978 del gen *DRD2* y el antecedente de intento suicida.

No encontramos asociación significativa entre la portación de alelos del gen *DRD2* y un mayor trauma en la infancia.

Este es a nuestro entender, el primer estudio que analiza la asociación entre los polimorfismos del gen *DRD2* y el antecedente de intento suicida y trauma en la infancia en población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Genis-Mendoza, A. D., López-Narvaez, M. L., Tovilla-Zárate, C. A., Sarmiento, E., Chavez, A., Martinez-Magaña, J. J., ... Nicolini, H. (2018). Association between polymorphisms of the DRD2 and ANKK1 Genes and suicide attempt: A preliminary case-control study in a Mexican population. *Neuropsychobiology*, 76(4),193–198.
<https://doi.org/10.1159/000490071>
2. Suda, A., Kawanishi, C., Kishida, I., Sato, R., Yamada, T., Nakagawa, M., ... Hirayasu, Y. (2009). Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population. *Neuropsychobiology*, 59(2),130–134.
<https://doi.org/10.1159/000213566>
3. Jiménez-Ornelas, R. A., & Cardiel-Téllez, L. (2013). El suicidio y su tendencia social en México: 1990-2011. *Papeles de población*, 19(77), 205-229.
4. Nizama, M. (2011). Artículo de Revisión. Suicidio. *Revista Peruana de Epidemiología*, 15(2), 1–5.
5. Hernández-Bringas, H. H., & Flores-Arenales, R. (2011). El suicidio en México. *Papeles de Población*, 17(68), 69–101.

6. Reyna-Medina, M., Vázquez-De Anda, G. F., & Valdespino-Salinas, E. (2013). Revisión de la conducta suicida en el sur del Estado de México. *Medicina Interna de México*, 29(3), 257–264.
7. Gutiérrez-García, A. G., Contreras, C. M., & Orozco-Rodríguez, R. C. (2006). El suicidio, conceptos actuales. *Salud Mental*. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramon de la Fuente.
8. Dajas Méndez, F. J. (2016). Psicobiología del suicidio y las ideas suicidas. *Rev. psiquiatr. Urug*, 83-110.
9. World Health Organization. (2018, 26 julio). Adverse Childhood Experiences International Questionnaire (ACE-IQ). Recuperado 18 diciembre, 2019, de https://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/activities/adverse_childhood_experiences/en/
10. Inegi.org.mx. (2019). [online] Available at: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/suicidios2018_Nal.pdf [Accessed 18 Dec. 2019].
11. Castro Matiz, T. X. Determinación de los polimorfismos genéticos TaqIA (ANKK1), TaqIB (DRD2),-141c ins/del (DRD2) y vntr 40pb (DAT1) en población colombiana y evaluación de su asociación con el alcoholismo. *Departamento de Morfología*.

12. Kokoulina, E., & Fernández, R. (2014). Maltrato físico y emocional en la infancia y conducta suicida en el adulto. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 19(2), 93-103.
13. Johann, M., Putzhammer, A., Eichhammer, P., & Wodarz, N. (2005). Association of the- 141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 132(1), 46-49.
14. Rivera-Iñiguez, I., Panduro, A., Ramos-Lopez, O., Villaseñor-Bayardo, S. J., & Roman, S. (2019). DRD2/ANKK1 TaqI A1 polymorphism associates with overconsumption of unhealthy foods and biochemical abnormalities in a Mexican population. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 24(5), 835-844.
15. Ordóñez Cambor, N., Fonseca Pedrero, E., Paíno Piñeiro, M. D. L. M., García Álvarez, L., Pizarro Ruiz, J. P., & Lemos Giráldez, S. (2016). Evaluación de experiencias traumáticas tempranas en adultos. *Papeles del Psicólogo*.
16. Hernandez, A., Gallardo-Pujol, D., Pereda, N., Arntz, A., Bernstein, D. P., Gaviria, A. M., ... & Gutiérrez-Zotes, J. A. (2013). Initial validation of the Spanish childhood trauma questionnaire-short form: factor structure, reliability and association with parenting. *Journal of interpersonal violence*, 28(7), 1498-1518.

17. Bahena-Trujillo, R., Flores, G., & Arias-Montaña, J. A. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11(1), 39-60.
18. Fibiger HC. Mesolimbic dopamine: an analysis of its role in motivated behavior. *Semin Neurosci* 1993; 5:321- 27.
19. Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioral aspects. *Pharmacol Ther* 1994; 64: 291-369.
20. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of neuropsychopharmacology. *Sunderland, Sinauer*, 1997: 277-344.
21. Valero, M. (s. f.). *Neuroquímica de la transmisión nerviosa*. desconocido. Recuperado 22 de julio de 2020, de <http://valeroneuroscience.com/Neuroqui%CC%81mica.pdf>
22. Andersen PH, Gingrich JA, Bates MD, Dearry A, Falardeau P, Senogles SE, et al. Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/ D2 classification. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11:231-6
23. Grandy, D. K., Litt, M., Allen, L., Bunzow, J. R., Marchionni, M., Makam, H., Reed, L., Magenis, R. E., Civelli, O. The human dopamine D(2) receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am. J. Hum. Genet.* 45: 778-785, 1989
24. Grandy, D. K., Marchionni, M. A., Makam, H., Stofko, R. E., Alfano, M., Frothingham, L., Fischer, J. B., Burke-Howie, K. J., Bunzow, J. R., Server, A. C., Civelli, O. Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86: 9762-9766, 1989.

25. St Clair, D., Blackwood, D., Muir, W., Carothers, A., Walker, M., Spowart, G., Gosden, C., Evans, H. J. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 336: 13-16, 1990
26. Hauge XY, Grandy DK, Eubanks JH, Evans GA, Civelli O, Litt M. (1991) Detection and characterization of an additional DNA polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Genomics* 10: 527-530
27. Arinami, T, Gao, M, Hamaguchi, H., & Toru, M. (1997) A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 6: 577–582.
28. Doehring, A., von Hentig, N., Graff, J., Salamat, S., Schmidt, M., Geisslinger, G. & Lötsch, J. (2009). Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution. *Pharmacogenetics and genomics*, 19(6), 407-414.
29. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT (2004): Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1 *Hum Mutat* 23: 540-545
30. Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span. *JAMA*. 2001; 286:3089–3096
31. Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cellular and molecular neurobiology*, 39(1), 31-59.

32. Fernstrom, J. D., & Fernstrom, M. H. (2007). Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *The Journal of nutrition*, 137(6), 1539S-1547S.
33. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. 7th. Ed. New York/Oxford, Oxford University Press, 1996:293-351
34. Olmeda García, M. S. (1987). Conocimientos actuales en neurotransmisión cerebral. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría.*, 7(21), 223-246.
35. Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta physiologica scandinavica*, 82(S367), 1-48.
36. Serrano, C. C., & Dolci, G. F. (2021). Suicide prevention and suicidal behavior. *Gaceta Medica de México*, 157(5), 547-552.
37. Hill SY, Jones BL, Haas GL. Suicidal ideation and aggression in childhood, genetic variation and young adult depression. *J Affect Disord*. 2020 Nov 1;276:954-962.
38. Park C, Park IH, Yoo T, Kim H, Ryu S, Lee JY, Kim JM, Kim SW. Association between Childhood Trauma and Suicidal Behavior in the General Population. *Chonnam Med J*. 2021 May;57(2):126-131.
39. Krug, E. G., Mercy, J. A., Dahlberg, L. L., & Zwi, A. B. (2002). The World Report on Violence - Krug, Mercy, Dahlberg, Zwi (2002), 360
40. Bernstein, D. P., & Fink, L. (1998). *Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self-report (CTQ)*. San Antonio, TX: NCS Pearson, Inc

ANEXOS

CUESTIONARIO DE TRAUMA INFANTIL VERSIÓN CORTA (CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE SHORT FORM, CTQ-SF)

NOMBRE:

EDAD:

Instrucciones:

Este cuestionario aborda experiencias que pudo tener durante su infancia o adolescencia. Para cada cuestión, marque la casilla que mejor le convenga. Aunque algunas preguntas se refieren a temas íntimos y personales, es importante responder honestamente.

Quando era pequeño y/o adolescente	Nunca	Raramente	A veces	A menudo	Casi siempre
1. No tenía suficiente para comer					
2. Me sentía cuidado y protegido					
3. Algunos miembros de mi familia me llamaban "tonto", "vago" o "feo".					
4. Mis padres estaban demasiado borrachos para ocuparse de la familia.					
5. Alguien de mi familia me hacía sentir importante o especial.					
6. Tenía que vestirme con ropa sucia.					
7. Me sentía querido					
8. Pensaba que mis padres no querían que hubiera nacido.					
9. Me golpeaban tan fuerte que tuve que ir al médico o al hospital.					
10. No he querido cambiar de familia.					
11. Algún miembro de mi familia me pegaba tan fuerte que me dejaba marcas o moretones.					
12. Me castigaban con un cinturón, un palo, una cuerda u otro objeto contundente.					
13. Los miembros de mi familia cuidaban unos de otros.					
14. Miembros de mi familia me insultaban o decían cosas que me hacían daño.					
15. Creo que he sido maltratado físicamente.					
16. He tenido una infancia perfecta.					
17. Me golpeaban tan fuerte que alguien legó a notar las marcas.					

18. Sentía que alguien de mi familia me odiaba.					
19. Los miembros de mi familia se sentían próximos entre sí.					
Cuando era pequeño y/o adolescente	Nunca	Raramente	A veces	A menudo	Casi siempre
20. Alguien intentó tocarme o me hizo hacer tocamientos sexuales.					
21. Alguien me amenazó con hacerme daño si no hacía algún acto sexual con él.					
22. Tenía la mejor familia del mundo.					
23. Alguien me obligó a hacer actos sexuales o me hizo ver tales actos.					
24. He sido víctima de propósitos sexuales deshonestos.					
25. Creo que sufrí maltrato psicológico.					
26. Había alguien que me llevaba al médico si lo necesitaba.					
27. Pienso que han abusado de mí sexualmente.					
28. Mi familia era una fuente de seguridad y apoyo.					

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS rs6275 y rs1799978 DEL GEN *DRD2* Y EL INTENTO SUICIDA EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE TRAUMA

A través de este documento lo invitamos a participar voluntariamente en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. Antes de que usted acepte participar en este estudio, lea detenidamente este documento que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada. Todas sus preguntas serán contestadas, no dude en preguntar.

Hasta la fecha, no se saben las causas que ocasionan que un individuo lleve a cabo un intento suicida. Se sospecha que existen factores genéticos relacionados con la conducta suicida, pero se desconoce cuáles son estos genes causantes. Además, se sabe que el haber vivido durante la infancia eventos traumáticos, provocan un mayor riesgo a realizar un intento suicida. Por lo anterior, el objetivo del estudio es analizar el gen conocido como *DRD2* y el intento de suicidio en individuos que vivieron durante su infancia alguna experiencia adversa o traumática.

Su participación en el estudio incluye la toma de una muestra de sangre de 5 ml (dos cucharadas soperas), la cual servirá para obtener el DNA para llevar a cabo el análisis genético. Además, se le pedirá contestar un cuestionario, el cual consta de 28 preguntas que evalúan los eventos traumáticos en la infancia.

Se le explicó que la toma de sangre podría ocasionar en muy pocas ocasiones, un moretón, el cual se resolverá en un par de días. De igual forma se le informó que al responder la escala de auto-reporte existe la posibilidad de re-experimentar experiencias de traumas, para lo cual recibiré contención verbal por parte del médico.

Los beneficios que usted obtenga por su participación será que a través de este estudio se obtendrá información que ayude a conocer las causas del intento suicida y ayudará a entender como las experiencias adversas aumentan el riesgo a llevar a cabo este tipo de conductas, con el propósito de que en un futuro se encuentren nuevas estrategias de tratamiento.

Se le brindó orientación sobre las características del estudio y se le informó que puede dejar de participar en cualquier momento sin que esto repercuta en la atención médica que recibe en esta institución.

Se le explicó que puedo preguntar en cualquier momento todo lo relacionado con el estudio y su participación.

Ante cualquier duda puede contactar a los investigadores: Dra. Julieta Reyes (julietareyriv@gmail.com) y Dra. Beatriz Camarena (554160-5075) en horas regulares de trabajo.

Se le explicó que su identidad no será revelada en ningún momento y que se le asignará un código para asegurar la confidencialidad de su información

Nos comprometemos a proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar su voluntad para continuar participando en el mismo.

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Entiendo que puedo suspender en cualquier momento mi participación, sin que esto afecte la relación y atención con el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. Además, recibí una copia de la carta del consentimiento informado.

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

TESTIGOS

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA