

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



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

ABORDAJE CLÍNICO Y GENÉTICO DEL INTENTO SUICIDA EN EL PACIENTE CON
ESQUIZOFRENIA: ASOCIACIÓN ENTRE LA AGRESIÓN, LA IMPULSIVIDAD Y EL GEN
SLC6A4.

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

Laura Izabelen Garza Gutiérrez

Asesores:

DR. RICARDO ARTURO SARACCO ÁLVAREZ

Asesor Teórico

Dra. BEATRIZ CAMARENA MEDELLIN

Asesor Metodológico

Junio de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos:

A mi papá, por sus ganas de vivir y sus inagotables consejos.....

A mi mamá, por sus infinito amor y cuidados.....

A mis hermanos, por su siempre grata compañía.....

A mi prima Dianis, por estos casi cuatro años viviendo juntas.....

A mis asesores, Ricardo, Betty y Ana.....

A mis amig@s.....

A mis pacientes con esquizofrenia.....

INTRODUCCION: _____	5
ANTECEDENTES: _____	7
Serotonina y Gen Transportador de Serotonina SLC6A4 _____	9
Esquizofrenia y suicidio : _____	15
Suicidio : _____	16
Impulsividad y agresividad : _____	19
Genética y suicidio : _____	21
Biomarcadores de riesgo para conducta suicida : _____	22
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN : _____	24
JUSTIFICACIÓN : _____	24
HIPÓTESIS : _____	24
Hipótesis Específicas : _____	24
Objetivo General : _____	25
Objetivos Específicos : _____	25
MATERIAL Y MÉTODOS : _____	26
Tipo de Estudio : _____	26
Diseño de estudio : _____	26
Población : _____	26
Criterios de inclusión : _____	27
Criterios de Exclusión : _____	27
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES : _____	27
DESCRIPCION DE ESCALAS E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN : _____	28
Formato de datos Clínico-Demográficos : _____	28
PANSS, SANS y SAPS : _____	29
Escala de ajuste premórbido : _____	29
Escala de Agresión Explícita : _____	30
Escala de impulsividad de Plutchik : _____	31
Escala de Intencionalidad Suicida : _____	32
RECOLECCIÓN DE DATOS : _____	33
Procedimiento y análisis de resultados : _____	33
Procedimiento Genético : _____	34
Método de genotipificación del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4: _____	35
Consideraciones Éticas : _____	36
Análisis Estadístico: _____	37

RESULTADOS :	38
a) Características sociodemográficas y clínicas de la muestra :	38
b) Ajuste premórbido en la muestra estudiada :	41
c) Agresión e impulsividad:	42
d) Características del intento suicida :	42
e) Agresión e impulsividad entre grupos:	45
f) Análisis de frecuencia de alelos y genotipos del polimorfismo 5HTTLPR del gen SLC6A4:	47
DISCUSIÓN:	52
CONCLUSIONES:	56
BIBLIOGRAFIA:	57
ANEXOS:	62

INTRODUCCION

La historia de la esquizofrenia es la historia de la psiquiatría, lo que hoy llamamos esquizofrenia en otra época era llamado locura. (40) El termino esquizofrenia apareció por primera vez en 1908, en 1911 *Bleuler* escribió: *“llamo dementia praecox a la esquizofrenia porque como espero demostrar la separación de sus funciones psíquicas es una de sus características más importantes”*. (41). *Emil Kraepelin*, fue el primero en distinguir la esquizofrenia (demencia precoz) de otras enfermedades psiquiátricas argumentando un fuerte componente neurobiológico. (37) *Kraepelin* en su texto clásico en 1913 discute sobre las posibles causas de la demencia precoz incluyendo varios factores como la predisposición hereditaria, la presencia de anomalías físicas menores las cuales reflejan alteraciones prenatales en el neurodesarrollo. (37)

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica que afecta al 1% de la población mundial, la etiología es compleja se consideran tanto factores genéticos, ambientales, y perinatales por lo que es una enfermedad multifactorial y poligénica. (37).

Dentro del grupo de las enfermedades mentales crónicamente discapacitantes, la esquizofrenia es la más importante, persiste a lo largo de toda la vida el riesgo de sufrir episodios psicóticos o síntomas conductuales negativos. (39) Tiene tendencia a evolucionar hacia la cronicidad no existiendo tratamiento curativo, lográndose únicamente una remisión parcial de los síntomas, siendo un problema de salud pública importante (34).

La vulnerabilidad para esquizofrenia por factores genéticos es bien conocida. La heredabilidad de la esquizofrenia es reportada de hasta el 80%. Un familiar de primer grado de un paciente con esquizofrenia tiene 10 veces más riesgo de padecer la enfermedad que la población general, los hijos de dos personas afectadas tienen un 46% de riesgo (38).

Los estudios en gemelos reportan una concordancia en gemelos monocigóticos de un 46-56% y entre los gemelos dicigóticos de un 10-15%. Es una de las enfermedades mentales más serias y ocasiona una gran perturbación en las relaciones sociales, familiares y laborales de las personas que la sufren. (7)

La arquitectura de la neurobiología de la esquizofrenia es muy compleja, existen varios factores tempranos asociados con el riesgo de padecerla. En la esquizofrenia existe una gran variabilidad sintomática, por lo que un único proceso etiopatológico puede dar varias manifestaciones, o múltiples entidades nosológicas conducen a la esquizofrenia a través de distintos procesos, reflejando distintas causas de la enfermedad combinados de manera diferente en cada paciente. (39)

Se ha visto que las experiencias adversas están asociadas con un incremento para desarrollar síntomas psicóticos en individuos con alto riesgo, un estudio reciente sugiere que mientras más número de experiencias adversas en la vida mayor riesgo a que se presenten síntomas psicóticos (44).

El estrés materno durante el embarazo ha sido investigado como factor de riesgo para desarrollar esquizofrenia, algunos investigadores encontraron que las madres expuestas a estrés durante las semanas 14 y 22 de gestación

reportaron altos niveles de dermatoglifos asimétricos, los cuales son marcadores biológicos para desarrollar esquizofrenia. (44)

Varias revisiones han establecido que existe una relación entre el antecedente de abuso sexual y la psicosis, un estudio prospectivo reportó que el antecedente de abuso sexual antes de los 16 años daba un riesgo significativo para síntomas psicóticos, otro estudio encontró que las experiencias traumáticas estaban asociadas con enfermedades psicóticas más que otro tipo de trastornos psiquiátricos. El hipocampo tiene una alta densidad de receptores de glucocorticoides los cuales son parte del sistema de retroalimentación que modula la activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal (HPA). Cuando la exposición a factores de estrés persiste y la liberación de glucocorticoides es crónica, puede haber cambios permanentes en el eje HPA porque la liberación de corticosterona se ve aumentada los cuales tienen efectos perjudiciales sobre el hipocampo lo cual es una alteración frecuente en la esquizofrenia (44).

ANTECEDENTES

A la esquizofrenia universalmente se le reconocen sus alteraciones neurobiológicas, además de su fuerte componente neurocognitivo (37).

La esquizofrenia se caracteriza por tres grupos sintomáticos, los cuales se definen como síntomas positivos, negativos y desorganización conceptual (18).

La dopamina es el neurotransmisor que juega un papel central en la psicosis, y se sugiere que se encuentra involucrada con alteraciones en la sensopercepción, delirios y síntomas negativos. Es el neurotransmisor mejor

estudiado en la patogenia de la esquizofrenia porque interviene en la patogenia de síntomas positivos y negativos además de modular y regular el estado de ánimo y la cognición; particularmente la memoria, atención, sistemas endocrinos, funciones de ejecución, de recompensa y motoras. (38)

La hipótesis dopaminérgica en la esquizofrenia ha sido la más estudiada y la más relacionada con la enfermedad. De una manera sencilla, la hipótesis sugiere que existe un aumento de la actividad dopaminérgica en las diferentes vías; nigroestriatal, mesolímbica, mesocortical y tuberoinfundibular. La desregulación de las vías dopaminérgica en las vías mesocorticales y mesolímbicas ha sugerido que la hipo actividad dopaminérgica mesocortical se produce por una lesión en la región prefrontal dorsolateral y estaría implicada en la alteración y el deterioro cognitivo. La lesión también produciría una falta de regulación cortical inhibitoria sobre los sistemas dopaminérgico mesolímbicos provocando hiperactividad que sería la causante de los síntomas positivos. (38, 46)

La hipótesis fue apoyada por la relación observada entre las dosis clínicas de los antipsicóticos cuya acción producía un potente bloqueo de la dopamina en los receptores y la mejoría de la enfermedad. (38) La desregulación de las vías dopaminérgica en las vías mesocorticales y mesolímbicas, ha sugerido que la hipo actividad dopaminérgica mesocortical se produce por una lesión en la región prefrontal dorsolateral y estaría implicada en la alteración y el deterioro cognitivo. La lesión también produciría una falta de regulación cortical

inhibidora sobre los sistemas dopaminérgico mesolímbicos provocando hiperactividad que sería la causante de los síntomas positivos. (38, 46)

Serotonina y gen del transportador de serotonina SLC6A4

Existen siete tipos de receptores serotoninérgicos, con 16 subtipos de receptores identificados. Los receptores serotoninérgicos (5HT1A, 5HT1B, 5HT2A, 5-HT3, 5HT4) facilitan la liberación de dopamina, mientras que sólo el receptor 5HT2C tiene un efecto inhibitor sobre la liberación de dopamina. (23)

La 5HT1B se localiza en las terminales presinápticas y posinápticas, tiene la función de ser modulador de la secreción, actuando presinápticamente. Recientes estudios preclínicos han demostrado la función de los receptores de 5HT1B en la patogénesis de la esquizofrenia ya que los agonistas de estos receptores, pueden desencadenar la secreción de dopamina del núcleo accumbens esto tiene implicación en la patogénesis de la esquizofrenia. (23)

Los receptores 5HT1A postsinápticos se localizan principalmente en estructuras del sistema límbico y la corteza frontal, mientras que los receptores 5HT1A presinápticos constituyen autorreceptores somatodendríticos de neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal y medial, que regulan la síntesis del neurotransmisor (23, 24). En un estudio *post mortem*, de tejido cerebral de suicidas, ha permitido identificar un aumento de la densidad de los receptores serotoninérgicos, del subtipo 5-HT1A en la corteza prefrontal ventral y una disminución de los sitios de unión del transportador serotoninérgico en esta misma región cerebral. Estos cambios de la densidad de receptores, sugieren fuertemente un proceso de plasticidad encefálica producido por una baja

disponibilidad de serotonina, lo que quizá represente un intento homeostático por mantener funciones en riesgo. (4) También ocurre un incremento del receptor 5HT2A en células piramidales de la capa V de la corteza prefrontal e hipocampo de suicidas adultos y adolescentes. Estas neuronas modulan e integran funciones mediadas por sistemas; serotoninérgicos, glutamatérgicos, GABAérgicos y dopaminérgicos, lo que abre el abanico de opciones de neurotransmisores involucrados en el suicidio, es decir, para un proceso tan complejo como el suicidio, sería ingenuo suponer que las alteraciones provienen de disfunciones de un solo sistema de neurotransmisión o de uno solo de sus receptores. (24) El receptor 5-HT1A se relaciona de manera fundamental con la ansiedad, la depresión y las acciones de los tratamientos antidepresivos clínicamente eficaces, sugiere una precisa localización anatómica (corteza prefrontal e hipocampo) y neuroquímica (receptores 5-HT1A y 5HT2A) en la fisiopatología del suicida o, al menos, entre quienes han cursado por un periodo depresivo previo al episodio suicida. (5) Es relevante el hecho de que el daño cortical prefrontal produce desinhibición conductual e incremento de la impulsividad, ya que se trata de dos factores identificados como diátesis suicida. Los estudios de tomografía por emisión de positrones han indicado una hipofuncionalidad de esta región de la corteza cerebral y una alteración de la respuesta serotoninérgica que es directamente proporcional al grado de letalidad del intento suicida. (22) La disminución de la neurotransmisión serotoninérgica en la corteza prefrontal ventral podría dar lugar a la propensión suicida. (4)

La 5-HTT es una proteína clave en la regulación de la neurotransmisión serotoninérgica, es responsable de la recaptura sináptica de la serotonina, lugar de acción de muchos antidepresivos. El transportador de serotonina es codificado por el gen SLC6A4, y se localiza en el brazo largo del cromosoma 17. En este gen se identificó un polimorfismo denominado 5HTTLPR definido por dos variantes alélicas, el primero es la variante larga "L" debido a la inserción de un fragmento de 44 pares de bases y la variante corta "S", deleción de dicho fragmento. El 5HTTLPR ha mostrado propiedades de modular la capacidad de recaptura del 5HTT, determinar la afinidad de sitios cerebrales de unión mediante la cantidad de RNA mensajero, este polimorfismo afecta a la funcionalidad del 5-HTT y se ha demostrado que la variante corta se asocia a una disminución en el grado de transcripción del gen del 5HTT y un menor número de lugares de captación. (48) El polimorfismo recibe mucha atención en la literatura por su participación en modular síntomas ansiosos y depresivos en individuos sanos y en individuos con enfermedad psiquiátrica; como depresión y esquizofrenia. Algunos estudios han demostrado que existe una asociación entre la variante de baja expresión del gen SLC6A4 y síntomas depresivos de pacientes con esquizofrenia. (49)

En estudios de transfección de cultivo de linfoblastos homocigotos para el alelo L (L/L), ha mostrado una mayor concentración de RNAm del 5HTT, y expresan el doble de transportador comparado con células con una copia (L/S) o dos (S/S) del alelo S. Desde la perspectiva conductual, se ha asociado a los individuos portadores del alelo S con una mayor susceptibilidad para presentar trastornos

del afecto, de personalidad con rasgos ansiosos, aumento en la respuesta condicionada al miedo y comportamiento impulsivo. (19) Existen técnicas de imágenes cerebrales que demuestran que existe una diferencia en el metabolismo cerebral de las estructuras fronto-corticales y límbicas en los individuos con presencia del alelo S o L/L en donde los pacientes portadores del alelo S tienen mayor respuesta vascular en estas regiones en contraste con los pacientes portadores del alelo L. (48)

Los homocigotos "S" presentaron un mayor metabolismo basal en estructuras del sistema límbico como el cíngulo anterior, posterior y la amígdala. También en estructuras corticales como el giro fusiforme, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza temporal superior. (7, 65)

Las regiones cerebrales que presentan mayor metabolismo en los homocigotos al "S" corresponden a una red de estructuras relacionadas con el reconocimiento, la percepción y la memoria de estímulos visuales. Así mismo, estas estructuras han sido implicadas con una mayor respuesta vascular a la presencia de estímulos visuales con características emocionales. Los homocigotos "S" tienen mayor acoplamiento funcional (conectividad) entre estructuras límbicas (amígdala, cíngulo anterior y cíngulo posterior) con respecto a los L/L, también se presenta correlación entre las estructuras límbicas y las corticales (frontal bilateral y fusiforme izquierda). Lo anterior podría explicar que en los S/S cualquier aferencia sensorial pudiera desencadenar un efecto importante en las estructuras principalmente involucradas en el procesamiento de las emociones (frontales y límbicas), probablemente haciendo más

susceptibles a los homocigotos “S” para desarrollar trastornos afectivos. Este circuito que proponemos con base en el análisis de conectividad neural, podría explicar también la mayor respuesta hemodinámica observada en las amígdalas en los portadores “S” ante estímulos visuales de carácter emocional (47).

En controles sanos con presencia del alelo “S”, existe una asociación con tener una personalidad ansiosa, depresiva, mayor sensibilidad al estrés y preocupación, con mayores puntuaciones de la escala de temperamento, carácter (ITC); estas escalas han reportado que individuos con el alelo “S” tienen mayor sintomatología depresiva y ansiosa. (47) Motivo por el cual el alelo “S” de baja expresión, se ha descrito como una variante de riesgo para trastornos del afecto.

Se ha encontrado una asociación entre los alelos de baja expresión del 5-HTTLPR y la intensidad de la ansiedad ante las alucinaciones auditivas. Las aproximaciones de neuroimagen funcional, también son de gran interés porque la presencia del alelo “S” produce una mayor activación de la amígdala en respuesta a estímulos amenazadores en una muestra de sujetos sanos. También se ha relacionado el gen SLC6A4 con la vulnerabilidad al estrés ambiental, por tal motivo, se sostiene la hipótesis de que el polimorfismo 5-HTTLPR junto con otros factores podría estar modulando el desarrollo y función de circuitos neurobiológicos relacionados con el procesado de estímulos emocionales, lo que llevaría a una respuesta emocional dependiente del genotipo para ese polimorfismo. (48)

También se ha descrito un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) llamado

rs25531, que consiste en una sustitución A/G del 5-HTTLPR que cambia la secuencia consenso para el factor de transcripción AP2 β . La combinación de este SNP con el cambio funcional del promotor anteriormente descrito genera cuatro alelos principales: el alelo L_A, de alta actividad transcripcional, y los alelos L_G, S_A y S_G, que muestran unos niveles transcripcionales mas bajos y una menor actividad serotoninérgica. Además del 5-HTTLPR, se ha abordado el estudio de otros polimorfismos localizados en el gen SLC6A4. Entre ellos, destaca una variación en el número de repeticiones en tandem localizada en el intrón 2 (STin2), que parece actuar como un intensificador durante el desarrollo embrionario. Además, también se ha estudiado la relación entre otros SNP y diferentes enfermedades, como el autismo y los trastornos afectivos. (66)

Bayle realizó un estudio para examinar si el polimorfismo 5HTTLPR estaba asociado con el suicidio violento y/o impulsividad en los pacientes con esquizofrenia, en donde no se encontró diferencia en el genotipo o distribución de alelos entre todo el grupo de individuos con intento de suicidio, y los que nunca habían intentado suicidarse. Sus resultados son consistentes con reportes que sugieren que el polimorfismo 5HTTLPR podría estar asociado con el comportamiento violento y no con el suicidio en sí o la esquizofrenia. (63) Chong en su estudio de pacientes con esquizofrenia y antecedente de intento suicida, no encontró asociaciones significativas genotípicas o alélicas del polimorfismo 5-HTTLPR. Ellos reportan que el polimorfismo 5-HTTLPR es poco probable que tenga un efecto importante sobre el comportamiento suicida en pacientes chinos con esquizofrenia. (67)

ESQUIZOFRENIA Y SUICIDIO

Los pacientes con esquizofrenia tienen un alto riesgo de ideación, intento y suicidio consumado, especialmente en los pacientes con altos niveles de impulsividad. (63) Entre las personas que padecen de esquizofrenia, el suicidio es la primera causa de muerte prematura, en ellas, el riesgo suicida es de 20 a 50 veces más que la población general. Otros estudios han demostrado que el 40% de las personas que tienen éste diagnóstico tuvieron pensamientos e ideación suicida, entre el 20 y 40% tuvieron intentos suicidas y el 9 al 13% de los pacientes terminaron suicidándose. (34)

La depresión es frecuente en los pacientes con éste diagnóstico y su mayor complicación es el aumento del riesgo de suicidio, especialmente cuando la depresión se asocia con niveles altos de impulsividad, desesperanza y aislamiento social. (34) Comparado con el riesgo de suicidio en la población general, los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo más alto, además que lo intentan a una edad más joven. (64)

En general, casi la mitad de los sujetos con esquizofrenia, antes de realizar el intento suicida tuvieron algún tipo de evento adverso, esto comparado con sujetos sanos donde el 83% de los sujetos tuvieron eventos adversos. (44)

En un estudio, se encontró que más de la mitad de las víctimas con esquizofrenia, tuvieron eventos adversos tres meses antes del suicidio, el tipo de evento independiente o dependiente variaba de acuerdo con la edad, estadio de la enfermedad, tipo de antipsicótico usado, la gravedad de los eventos adversos

fueron prominentemente menores en los pacientes con esquizofrenia comparados con los que no tenían esquizofrenia. (44, 45)

El suicidio entre las personas con esquizofrenia está menos asociado a los últimos acontecimientos de la vida, comparado con las víctimas no esquizofrénicas, lo que parece en parte como resultado de los menos contactos sociales, el empleo poco frecuente y menos uso indebido de alcohol. Esta diferencia fue más clara con eventos posiblemente dependientes, mientras que los acontecimientos de la vida independientes; como la muerte de una persona cercana o enfermedad en la familia parece ser igualmente importantes entre los dos grupos. Ciertos acontecimientos de la vida son independientes tanto en controles como en pacientes con esquizofrenia. Suicidios de pacientes ambulatorios, fueron más comúnmente precedido por eventos de la vida, especialmente en un subgrupo de pacientes en fase residual que habían usado regularmente medicamentos antipsicóticos. Al igual que con las víctimas de suicidio no esquizofrénica, puede haber un subgrupo de pacientes ambulatorios compatible con el curso de la enfermedad estable en el que acontecimientos de la vida puede presentar un riesgo de suicidio. Este hallazgo puede tener implicaciones para la prevención del suicidio, pero hay que estudiar más a fondo con un diseño de estudio controlado en los subgrupos pertinentes. (45)

SUICIDIO:

El suicidio puede considerarse como la búsqueda de una solución a un problema que genera sufrimiento de la persona, en un intento de cesar la conciencia.

Procede del latín y significa matarse a sí mismo. Es un acto letal que representa el deseo de morir de la persona. (2, 3) Existen categorías entre las intenciones suicidas y las puestas en práctica, algunas personas tienen ideas suicidas que nunca llevan a cabo, otras hacen planes durante días o semanas, o incluso años, antes de actuar y otras se quitan la vida aparentemente de forma impulsiva sin premeditación. (3) Se define como intento suicida, al daño autoinfligido con diferente grado de intención a morir. La ideación se define como la pauta a afrontar los problemas que tiene cada persona, y el gesto suicida es la amenaza con hechos sobre una conducta autodestructiva que se lleva a cabo. (30)

Los pacientes psiquiátricos están en un riesgo elevado de realizar un intento suicida. El suicidio es una causa cada vez más frecuente de muerte, ocurren alrededor de un millón de suicidios cada año, entre 10 y 20 millones de individuos presentan actitudes suicidas de manera repetida, principalmente quienes ya han tenido intentos suicidas y quienes padecen alguna enfermedad psiquiátrica y médica. La ideación suicida es el mejor predictor de un intento de suicidio y los intentos repetidos, a su vez, predicen la consumación, para lo cual la depresión, aunque no es una entidad exclusiva, representa un factor de riesgo 20 veces más alto con respecto a otros trastornos psiquiátricos. (32) El suicidio es una acción agresiva e impulsiva. La agresión impulsiva puede emerger en respuesta a la privación o al castigo, y se acompaña generalmente de frustración, irritabilidad, miedo e ira. Se ha calculado que por cada suicidio consumado hay de seis a ocho intentos. Los suicidios fallidos son tres veces

más frecuentes en las mujeres y los suicidios consumados son tres veces más comunes en los varones. Las estadísticas nos dan una idea de la extensión del fenómeno, pero no nos informan de los procesos que nos predisponen y conducen a una conducta suicida. (32, 30)

Casi el 95% de las personas que se suicidan o intentan hacerlo, presentan un trastorno mental diagnosticado. Los trastornos depresivos suponen un 80% de esta cifra, la esquizofrenia un 10% y la demencia o el delirium otro 10%. Entre todas las personas con trastornos mentales, el 25% de ellas presenta dependencia a etanol, y tienen un diagnóstico doble. Los antecedentes de conductas impulsivas de actos violentos, también aumentan el riesgo suicida al igual que la hospitalización psiquiátrica previa por cualquier motivo. (35)

El riesgo de suicidio de los pacientes psiquiátricos, es de tres a doce veces mayor que el de las personas sin problemas mentales. El riesgo de suicidio de los pacientes con esquizofrenia es alto, se ha calculado que en Estados Unidos se suicidan alrededor de 4,000 pacientes con esquizofrenia al año.(33)

El inicio de la esquizofrenia es típicamente en la adolescencia o al principio de la edad adulta y la mayoría de los suicidios se llevan a cabo en los primeros años de evolución. Los factores de riesgo para el suicidio en los pacientes con esquizofrenia son; edad joven, sexo masculino, estado civil soltero, antecedente de intento, vulnerabilidad a los síntomas depresivos y alta hospitalaria reciente. Haber estado hospitalizado en varias ocasiones entre los 20 y 30 años probablemente deteriora la adaptación social, laboral y sexual de los pacientes propensos al suicidio, en consecuencia, es más probable que los suicidas en

potencia sean hombres solteros desempleados, que estén aislados socialmente y que vivan solos, quizá en una habitación individual. Tras su alta de la última hospitalización, pueden sufrir por presentar dificultad al volver a sus actividades cotidianas. Como resultado se desalientan, experimentan sentimientos de indefensión e impotencia, alcanzan un estado depresivo y presentan ideas suicidas que finalmente conducen al suicidio, un pequeño porcentaje se suicidan debido a las instrucciones de las alucinaciones o para huir de los delirios de persecución. (34)

Bleuler 1993 destacó que *“El comportamiento suicida es el síntoma más grave de la esquizofrenia”* porque el 10% de los pacientes con esquizofrenia se suicidan, y del 20 al 40% realizan intentos suicidas por lo que el suicidio constituye la principal causa de muerte prematura entre éste tipo de pacientes. (34)

Impulsividad y agresividad:

La impulsividad, se refiere a la conducta agresiva no premeditada y no desencadenada por la víctima, que pone de manifiesto una alteración en los sistemas de control biológico psicológico y social. Permite que la pulsión agresiva se origine y se manifieste en forma inmediata, sin medir las consecuencias en el ataque al otro o hacia sí mismo, como acontece en los actos de automutilación o en los intentos de suicidio. Implica la existencia de un componente biológico que no puede ser controlado en forma eficaz. La agresión puede ser entendida, como un incremento en la tensión originada por la pulsión

agresiva que en un principio es controlada por los sistemas inhibitorios cerebrales y sociales. (11)

La agresividad, la impulsividad y los pensamientos suicidas constituyen estados emocionales que se presentan en la mayor parte de los individuos a lo largo de la vida. Estas conductas o síntomas, forman parte de algunos trastornos psiquiátricos como la impulsividad en el trastorno límite y antisocial de la personalidad, el abuso de sustancias y en la conducta suicida. El término impulsividad, refleja un patrón conductual desadaptativo consistente en activación motora, conducta precipitada, falta de planificación, decisiones no meditadas y tendencia a actuar sin pensar (11, 19)

La comorbilidad entre la impulsividad, la agresividad y el suicidio podría explicarse por la presencia de una alteración de diversos sistemas neurológicos y psicológicos relacionados con la percepción, la cognición, la memoria, el afecto, la motivación y el impulso. La impulsividad se ha reconocido como uno de los principales factores de riesgo de la conducta suicida, especialmente las tentativas autolíticas repetitivas (3).

En las diferencias individuales de la impulsividad y la agresividad, las consecuencias conductuales de las mismas como la violencia, la autogresividad, incluido el suicidio y la conducta adictiva, se ha visto un elevado componente de heredabilidad, el espectro de un determinado paciente es el resultado de una interacción entre las variaciones genéticas y los factores ambientales. Estudios preclínicos y clínicos, efectuados en seres humanos han demostrado que la 5-HTT es el principal modulador de la conducta emocional, incluyendo la ansiedad,

la impulsividad y la agresividad e integrando funciones cerebrales más complejas como la cognición, los procesos sensoriales y la actividad motora.

(19)

La impulsividad es una importante característica de los cuadros psicóticos, y se refleja en los trastornos de la conducta que tan frecuentemente aparecen en los pacientes diagnosticados con esquizofrenia u otras psicosis. Dan lugar a episodios de gran hostilidad, con auto o heteroagresividad. Es conocido el alto riesgo de suicidio que presentan estos pacientes, y no sólo en los episodios agudos de la enfermedad, sino también durante la aparente estabilización clínica durante la cual la impulsividad parece menos evidente. En pacientes con psicosis esquizofrénicas, puede encontrarse por un lado, un aumento de los impulsos que dan a lugar cuadros de excitación psicomotriz y movimientos estereotipados. Por otro lado; la apatía, la abulia y el vacío afectivo, reflejan la disminución de los impulsos existentes del paciente que padece esquizofrenia. Dentro de los cuadros psicóticos existen diferencias; se ha observado como también ocurre en la población general, que los niveles altos de impulsividad y de búsqueda de sensaciones se asocian al abuso de sustancias en pacientes con esquizofrenia. (9).

GENÉTICA Y SUICIDIO

Una historia familiar de suicidio y violencia se asocia a la conducta suicida en todas las fases del ciclo vital, y de manera relevante, existe la observación de

que los niños adoptados que se suicidaron, tenían el antecedente suicida en los padres biológicos. (8)

Existen tres tipos de estudios útiles para determinar si una enfermedad o trastorno tiene una base genética; son los estudios familiares, estudios en gemelos y estudios de asociación, además existen tres modelos de transmisión de factores genéticos involucrados en la genética de los comportamientos suicidas; El primero es el modelo de un único gen, el segundo es un modelo oligogénico, que es la acción combinada de unos pocos genes que actúan de modo aditivo causando la enfermedad, y por último, el modelo poligénico multifactorial, el cual, es el efecto combinado de muchos genes de efecto menor y de diversos factores ambientales que actúan conjuntamente (18).

Biomarcadores de riesgo para conducta suicida:

El suicidio es un fenómeno complejo que se presenta en diversos trastornos psiquiátricos. A este fenómeno se han asociado factores de riesgo sociales y neurobiológicos. Entre estos últimos se incluye la relación entre la función serotoninérgica y la conducta suicida probablemente mediada a través de las dimensiones de impulsividad y agresividad. (2)

La serotonina es importante en el neurodesarrollo, la morfogénesis adulta y la plasticidad sináptica y además controla diversos procesos neurales. (48) Desde el punto de vista neurobiológico, el suicidio está relacionado con un déficit en la biodisponibilidad de la serotonina, que ocasionaría aumento de la impulsividad y conductas agresivas. La primera evidencia que sugirió que las alteraciones del

sistema de neurotransmisión serotoninérgica cumplen un papel relevante en la patogénesis del suicidio proviene de los trabajos del grupo de *Asberg*, quienes demostraron que el contenido del principal metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), se encuentra disminuido en el líquido cefalorraquídeo de individuos con intentos violentos de suicidio. (2, 7) El metabolito de la serotonina está disminuido en el líquido cefalorraquídeo tanto en quienes intentaron suicidarse como en aquellos que consumaron el suicidio empleando métodos violentos. De esta manera, una baja de la cantidad del metabolito de la serotonina, el 5HIAA, implicaría una función serotoninérgica disminuida. (2, 4)

Numerosas hormonas pueden verse influidas por estímulos de tipo serotoninérgico, como la prolactina, el cortisol y la somatotropina. La dopamina y la noradrenalina, junto con sus metabolitos ácido homovanílico (HVA) y 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol respectivamente, serían las otras dos monaminas que se ha tratado de relacionar con el riesgo de actos suicidas. Estos datos tienen escaso soporte ya que son varios los autores que no han hallado ninguna correlación entre las concentraciones de HVA en LCR y comportamientos suicidas recientes en pacientes depresivos, de modo más evidente aún en pacientes no deprimidos, una posible causa es que las tasas de HVA en LCR sean reflejo de la gravedad de la depresión y no del comportamiento suicida en sí. (64)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre las variantes del gen SLC6A4, el nivel de agresividad e impulsividad y el antecedente de intento suicida en pacientes con esquizofrenia paranoide?

JUSTIFICACION:

La esquizofrenia es una enfermedad crónica que puede llegar a incapacitar gravemente a los pacientes, y repercutir significativamente en la calidad de vida de los familiares, ya que, en la mayoría de los casos este tipo de pacientes requieren de múltiples cuidados, especialmente cuando se presentan recaídas, siendo la principal causa de manejo intrahospitalario la ideación o intento suicida.

En este trabajo estudiaremos el polimorfismo 5HTTLPR del gen del transportador de serotonina (SLC6A4) y su relación con los antecedentes de intentos suicidas, esperando encontrar puntajes más altos en las escalas de impulsividad y agresividad de Plutchik, un funcionamiento premórbido más pobre, además de puntajes más altos en las escalas de agresividad explícita e intencionalidad suicida.

HIPÓTESIS

Una mayor frecuencia del polimorfismo "S" del gen SLC6A4 se observará en aquellos pacientes con esquizofrenia paranoide con intento suicida previo, y en aquellos pacientes con un mayor nivel de agresividad e impulsividad.

HIPOTESIS ESPECÍFICAS:

1 -. Los pacientes con esquizofrenia paranoide con el antecedente de intento suicida mostrarán una mayor frecuencia del polimorfismo "S" del gen SLC6A4 que aquellos pacientes sin el antecedente de intento suicida.

2.- Los pacientes con esquizofrenia paranoide con el antecedente de intento suicida tendrán una menor edad de inicio del padecimiento, por consiguiente un ajuste premórbido más bajo que aquellos pacientes sin el antecedente de intento suicida.

3.- Los pacientes con esquizofrenia paranoide con el antecedente de intento suicida mostrarán un mayor nivel de agresión autodirigida y un mayor nivel de impulsividad que aquellos pacientes sin el antecedente de intento suicida.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la relación entre la presencia de la variante genética funcional del gen del transportador de serotonina SLC6A4 y el antecedente de intento suicida.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer la correlación entre las calificaciones de impulsividad y agresividad en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con intento en contra de los pacientes sin intento.
- Establecer la correlación entre la calificación de impulsividad y agresividad y su asociación con el gen SLC6A4.
- Establecer la posible asociación entre variantes genéticas funcionales en el 5HTTLPR con el fenotipo de conducta suicida en pacientes con esquizofrenia paranoide
- Establecer la asociación entre variantes del gen transportador de serotonina SLC6A4 y el grado de ajuste premórbido.
- Determinar la asociación entre la gravedad de síntomas clínicos PANSS, SANS Y SAPS y la presencia del gen SLC6A4.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

- De acuerdo a la clasificación de Feinstein:
- Comparativo
- Escrutinio
- Transversal
- Homodémico

Diseño del Estudio

Se trata de un estudio no experimental, transversal, comparativo de casos. El primer grupo de análisis estará conformado por aquellos pacientes con esquizofrenia paranoide con el antecedente de intento suicida y el segundo grupo de análisis, por aquellos pacientes con esquizofrenia paranoide sin el antecedente de intento suicida.

Población

El tamaño de la muestra estará basado en el número mínimo requerido para demostrar la presencia de intento suicida en pacientes con esquizofrenia paranoide. Los principales estudios epidemiológicos en el área de la salud mental, han mostrado que hasta un 40% de los pacientes con presentan un intento suicida a lo largo de su padecimiento, por lo que se determinó que el estudio de 100 pacientes con esquizofrenia paranoide será suficiente para encontrar la presencia del porcentaje estimado de intento suicida con un 80% de poder estadístico y un intervalo de confianza del 95%.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Diagnóstico de esquizofrenia paranoide de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR.
2. Ambos sexos
3. Edad entre 16-60 años
4. Tiempo de evolución del padecimiento menor a 15 años
5. Cooperación para el estudio.

Criterios de exclusión

1. Pacientes cuyo diagnóstico principal no sea el de esquizofrenia paranoide.
2. Menores de 16 años
3. Trastorno psicótico secundario al abuso de sustancias como diagnóstico primario o enfermedad médica que confunda el diagnóstico de esquizofrenia.
4. No desea o no puede dar una muestra de sangre.
5. Dificultad para comunicarse y cooperar.

DESCRIPCION DE VARIABLES:

1. Antecedente de intento suicida: es el mejor predictor de un nuevo intento de suicidio y a su vez, predice la consumación. (25)
2. Gravedad sintomática PANSS: Es una escala que mide gravedad de los distintos síntomas presentes en la esquizofrenia, y permite evaluar los cambios en respuesta al tratamiento, por tal razón a mayor gravedad de los síntomas mayor posibilidad de que se presente un intento suicida.
3. Impulsividad y agresividad: la impulsividad es una disminución en la capacidad para demorar o inhibir el comportamiento como respuesta a un estímulo, por lo que, la impulsividad es uno de los principales factores de riesgo en la conducta suicida, especialmente si se presentan tentativas auto líticas repetitivas. La agresividad es cualquier forma de conducta en

- donde exista una tendencia a actuar o responder de forma violenta ante un estímulo. (36).
4. Ajuste premórbido: Es el funcionamiento psicosocial del individuo antes de que el cuadro clínico sea florido, por lo que se piensa que a menor funcionamiento pre mórbido mayor posibilidad de que se presente un intento suicida.
 5. Vulnerabilidad Genética: está confirmado que existen distintos factores genéticos involucrados en la génesis de los comportamientos suicidas por lo que existe una variable llamada susceptibilidad para enfermar de tal manera que solo los individuos que traspasaran cierto umbral de riesgo manifestarían la enfermedad.

Descripción de las escalas e instrumentos de evaluación

Formato de Datos Clínico-Demográficos:

Este apartado nos ayuda en la recolección de los datos socio demográficos así como las características de los sujetos que se encuentran en el estudio, consta de los datos generales del paciente, de los familiares de primer grado y de los sujetos control.

Contiene nombre, dirección, un folio que sirve para todo el estudio, además del estado civil, estado ocupacional, diagnóstico en caso de tenerlo, religión, actividad física, antecedentes de la enfermedad, antecedentes de uso o abuso de sustancias y otro tipo de estresores, para los pacientes un registro del tratamiento y del tiempo de evolución de la enfermedad (Anexo 1).

PANSS, SANS y SAPS:

El PANSS de las siglas en ingles para Positive and Negative Syndrome Scale, desarrollada por Kay y col en 1987, es una escala que mide gravedad de los distintos síntomas presentes en la esquizofrenia, y permite evaluar los cambios en respuesta al tratamiento.

Es una escala heteroaplicada a través de una entrevista menos estructurada que la SANS y la SAPS, se puede completarse en un tiempo de 30 a 40 minutos. Consta de 30 items, 18 de los cuales pertenecen a la BPRS, 7 cubren el síndrome negativo, 7 el síndrome positivo y los 16 restantes se agrupan en una subescala de psicopatología general. Cada variable se califica de acuerdo a la severidad desde 1 igual a ausente, hasta 7, extremadamente severo. El PANSS tiene criterios estrictos para conducir la entrevista clínica, definiciones específicas para cada uno de las 30 variables y criterios de calificación más detallados para cada nivel de psicopatología (51).

La PANSS ha mostrado mejores índices de calidad que la BPRS. En México la escala PANSS de cinco factores fue validada por la Dra. Fresán y colaboradores en 150 pacientes esquizofrénicos del Instituto Nacional de Psiquiatría. (51)

Escala de Ajuste Pre mórbido

En la esquizofrenia es una enfermedad que afecta importantemente el funcionamiento psicosocial del individuo por lo que este conjunto de alteraciones en muchas ocasiones se presentan antes de que el cuadro clínico sea florido. Por tal razón es importante determinar el punto máximo que el sujeto alcanzó en sus diversas esferas psicosociales. (52)

Existen muchas escalas que valoran el ajuste pre mórbido y muchas de ellas se centran solo en aspectos particulares del funcionamiento social. La escala de ajuste premórbido está diseñada para evaluar el nivel de funcionamiento en cuatro aspectos de las diferentes etapas del ciclo vital del sujeto como son: socialización y aislamiento, relaciones de amistad o de compañerismo, capacidad para relacionarse fuera del núcleo familiar y capacidad para la vinculación socio-sexual. (52)

Se evalúan cuatro periodos del ciclo vital: la infancia (hasta la edad de 11 años), la adolescencia temprana (de 12 a 15 años), a adolescencia tardía (de 16 a 18 años) y la edad adulta la cual es de 19 años en adelante.

La escala evalúa únicamente el funcionamiento premórbido siendo esto todo lo sucedido en los 6 meses previos a la hospitalización psiquiátrica, al primer contacto con atención psiquiátrica o bien 6 meses previos a la aparición de los síntomas psicóticos bien definidos. Cada sección de la escala se compone de áreas de funcionamiento descritas con diferentes enunciados con una calificación específica que va del 0 al 6, en donde el 0 corresponde al nivel más alto de funcionamiento y el 6 representa el nivel más bajo, las calificaciones se obtienen dividiendo la suma de los puntajes obtenidos en cada área (52).

Escala de Agresión Explícita:

Instrumento diseñado para evaluar la gravedad de las conductas agresivas, por medio de la observación y la descripción de signos y síntomas de los episodios de agresión de los pacientes. Esta escala se administra con una entrevista clínica y evalúa tipos específicos de agresión y la severidad global de la agresión. La escala consta de 4 áreas principales: 1) agresión verbal, 2) agresión contra objetos, 3) autoagresión y 4) agresión física heterodirigida. En cada una de estas áreas existen cuatro grados de severidad para calificar la conducta agresiva. Además, se cuantifica la duración de los episodios agresivos, el turno (matutino o vespertino) en el que se presenta la conducta y el tipo de intervención empleada por el personal médico responsable. La puntuación total de la EAE se obtiene con la sumatoria de las puntuaciones obtenidas en cada una de las áreas y la intervención más restrictiva que se empleó en el paciente. La media obtenida de la puntuación total de la EAE en población psiquiátrica fue de 15 puntos y las puntuaciones medias de cada una de las áreas que evalúa la EAE son: a) 2.9 puntos para agresión verbal, b) 2 puntos para agresión contra objetos, c) 1.8 puntos para autoagresión y, 4) 1.4 puntos para agresión física heterodirigida. Una conducta violenta es definida por una puntuación de dos o más en cada una de las subescalas.

Escala de Impulsividad de Plutchik:

La Escala de Impulsividad de Plutchik consta de 15 reactivos que se contestan en una escala de frecuencia de tres puntos, es decir, en una escala ordinal del 0 al 3, en la que cada número corresponde a “nunca”, “algunas veces”, “frecuentemente” y “muy frecuentemente”, a excepción de los reactivos 4, 6, 11 y 15 los cuales se califican de forma inversa. Los reactivos preguntan al paciente sobre su tendencia a involucrarse en conductas impulsivas las cuales reflejan posibles pérdidas de control. Los reactivos se refieren a la planeación, a los gastos impulsivos, a la sobrealimentación, al control emocional y al control de conductas. (53)

La validación de la EIP en nuestro país se realizó con 2 grupos de diferentes universos. El primer grupo estuvo constituido por 121 sujetos del sexo masculino, que se encontraban internados en el servicio médico psiquiátrico del Reclusorio Preventivo Sur. Por otro lado, se incluyeron 27 pacientes psiquiátricos que habían intentado suicidarse y un grupo control de 17 pacientes que nunca habían intentado suicidarse, de los servicios de consulta externa y hospitalización del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, de la Secretaría de Salud en la Ciudad de México. Se midió la consistencia interna del instrumento mediante el α de Cronbach y se obtuvo la estructura factorial del instrumento (53). La versión en español de la EIP demostró tener la capacidad para discriminar entre los enfermos mentales recluidos en un centro penitenciario, que habían intentado suicidarse, de aquellos con autoagresiones, encontrándose que estos últimos tenían puntuaciones significativamente más altas. De la misma forma, se ha encontrado que los pacientes que habían intentado suicidarse eran más impulsivos que los pacientes que no presentaron dicha conducta (53).

El análisis factorial del instrumento agrupó los reactivos en 4 subescalas: a) factor de autocontrol, el cual está compuesto por 6 reactivos que evalúan aspectos relacionados con la capacidad del sujeto para esperar o retrasar sus acciones, b) factor de planeación de las acciones en el futuro, que incluye la posibilidad de percatarse de las consecuencias de sus actos y aún así

perseverar en las ideas, c) factor de conductas fisiológicas, en el que se agrupó la impulsividad en las conductas alimentarias y sexuales y, d) factor de actuación espontánea, que hace referencia a la conducta irreflexiva y descontrolada (Páez et al 1996). A partir de estos resultados, la versión en español de la Escala de Impulsividad de Plutchik tiene un adecuado comportamiento psicométrico y puede ser empleado en diferentes ámbitos de la investigación clínica. (53)

Escala de Intencionalidad Suicida:

Es una escala diseñada para evaluar las características de la tentativa suicida circunstancias en las que se llevo a cabo (aislamiento, precauciones, etc) actitud hacia la vida y la muerte, pensamientos y conductas antes, durante y después de la tentativa de suicidio, consumo de alcohol u otras sustancias relacionado con la tentativa. Escala semiestructurada que consta de 20 ítems, que se valoran en una escala de 3 puntos (de 0 a 2 puntos) por lo que se recomienda que se aplique en personas que han realizado una tentativa de suicidio.

La escala consta de tres partes:

- Parte objetiva circunstancias objetivas relacionadas con la tentativa de suicidio (ítems de 1 a 8).
- Parte subjetiva: Expectativas durante la tentativa de suicidio (ítems del 9 al 15).
- Otros aspectos: (ítem 16 a 20).
- Instrumento heteroaplicado.

Corrección e interpretación:

- Proporciona una valoración de la gravedad de la tentativa suicida.
- La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones obtenidas de los ítems 1 al 15 (los 5 últimos ítems no puntúan).
- No existen puntos de corte propuestos; a mayor puntuación, mayor gravedad.

RECOLECCION DE DATOS

PROCEDIMIENTO Y ANALISIS DE RESULTADOS

El reclutamiento de pacientes se realizará en la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente en búsqueda de pacientes con esquizofrenia paranoide que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

Aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión se les explicarán el estudio y se les pedirá su consentimiento verbal para asistir a la primera entrevista. En esta primera entrevista se realizará una explicación más profunda del estudio y se les brindará el consentimiento informado (Anexo 1). Una vez firmado el consentimiento informado se completará el “Formato de Datos Clínicos Demográficos” (FDCD) de cada uno de los pacientes. Para el llenado correcto del FDCD se utilizará una guía semiestructurada basada en otros instrumentos y la recolección de los datos se hará mediante un interrogatorio directo con el paciente y su familiar (es), con un contacto estrecho y pleno conocimiento de la evolución del padecimiento.

Una vez completado el FDCD se realizará la entrevista SCID-I para la confirmación del diagnóstico y se aplicará la escala PANSS de 5 factores para evaluar la gravedad sintomática al momento del estudio. Posteriormente, se aplicará la Escala de Ajuste Premórbido y las escalas de agresión e impulsividad (Escala de Agresión Explícita y la Escala de Impulsividad de Plutchik). Finalmente a aquellos pacientes que reporten el antecedente de intento suicida, se les aplicará la Escala de Intencionalidad Suicida.

Las fuentes de información para el correcto llenado de cada uno de los instrumentos aplicados serán los pacientes y sus familiares.

Procedimiento Genético:

El método de extracción de DNA de Lahiri (Lahiri y Nurnberger 1991) consiste en los siguientes pasos:

1. Descongelar la sangre, tomar 5 ml de sangre y colocarlo en un tubo Falcon de 50 ml. Llevarlo a un volumen de 20 ml con solución TKM-1. Agregar 5 ul de Nonidet P-40. Mezclar por inversión y centrifugar a 1100 rpm/15 min/temperatura ambiente (Centrífuga Beckman, modelo J-6B, rotor JS-4.2).
2. Sacar 1/3 parte del sobrenadante con pipeta desechable, teniendo cuidado de no tocar el pellet (color blanco).
3. Nuevamente llevar a un volumen de 20 ml con TKM-1 y centrifugar a 900 rpm/10 min./temp. ambiente (Centrífuga Beckman. Mod. J-6B, rotor JS-4.2).
4. Sacar todo el sobrenadante con pipeta desechable y teniendo cuidado de no tomar el pellet. Agregar 800 ul de TKM-2, 5 ul de proteinasa K 10 mg/ml (concentración final 100 g/ml) y 25 ul de SDS 20%. Mezclar bien e incubar a 37oC/toda la noche.
5. Agitar perfectamente hasta obtener una solución homogénea. Vaciar a un tubo eppendorf de 2 ml.
6. Agregar fenol 1:1, mezclar por inversión varias veces hasta obtener una solución homogénea. Centrifugar en microfuga a 12,500 rpm/2 min. Recuperar la parte acuosa y colocarla en un tubo eppendorf limpio.
7. Agregar en relación 1:1 con la muestra, fenol/cloroformo/alcohol isoamílico 25:24:1. Mezclar por inversión varias veces y centrifugar a 12,500 rpm/2 min. Recuperar nuevamente la parte acuosa.
8. Agregar 1:1 de cloroformo/alcohol isoamílico (24:1). Mezclar por inversión y centrifugar a las mismas condiciones. Recuperar la parte acuosa en un tubo de polipropileno de 5 ml.
9. Precipitación del DNA: agregar 2 volúmenes de etanol absoluto frío. Mezclar por inversión hasta que aparezca la hebra.

10. Recuperar la hebra mediante centrifugación en microviales con tapón de rosca.
11. Lavar la hebra con etanol al 70% a temperatura ambiente. Centrifugar y decantar.
12. Secar la pastilla en el concentrador de muestras (Hetovac) por 5 min.
13. Disolver la pastilla en buffer TE y almacenar a 4°C.

Método de genotipificación del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.

Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se llevo a cabo la amplificación del polimorfismo 5-HTTLPR en un volumen de reacción de 15 µl conteniendo 1.8 mM MgCl₂, 200mM de dATP, dCTP y dTTP, 100mM de dGTP y 7-deaza-dGTP, 1 unidad de AmpliTaq Gold polimerase (AmpliTaQ Gold, Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA), 0.25µM de cada primer (sense: 5-GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y antisense: 5'GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC) y 100 ng de DNA genómico.

El método consiste de un paso inicial de desnaturalización de 12 minutos a 95°C, seguido por 40 ciclos constituidos por 30 s a 95°C, 30 s a 62°C y 1 minuto a 72°C con un paso final de 7 min. A 72°C. Los productos de PCR fueron separados en geles de agarosa al 2% y visualizados con luz UV después de su tinción con bromuro de etídio.

Consideraciones Éticas

A todos los pacientes se les informará verbalmente de los procedimientos a realizar y se solicitará su consentimiento por escrito para su participación en el estudio guardando su confidencialidad y aprobación para reportar los resultados. Además, se pedirá el consentimiento de un familiar y de un testigo, para garantizar el entendimiento y comprensión de los procedimientos a seguir para la realización del estudio.

Los apartados que constituyen el consentimiento informado son: a) la justificación y objetivos de la investigación, b) los procedimientos o consignas a seguir durante la investigación, c) la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgo, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del paciente, c) la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento médico.

En relación a la confidencialidad, a cada uno de los expedientes de los pacientes que acepten participar, se les asignará un código numérico, por lo que el nombre y datos generales estarán bajo el resguardo del investigador principal y no aparecerán en ninguno de los reportes que surjan de la investigación.

El presente estudio se desprende del proyecto de investigación “Factores asociados a la conducta violenta en hermanos afectados con esquizofrenia” del cual la Dra. Ana Fresán es la investigadora responsable y que fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INPRF en el año 2003.

Análisis Estadístico

En la descripción de características tanto clínicas como demográficas, se utilizaron para las variables categóricas la frecuencia y el porcentaje, mientras que para las variables continuas fueron las medias y desviación estándar. Además se realizó un análisis estadístico de tendencia central (ANOVA) para contrastes categóricos, así como de corrección Bonferroni para contrastes continuos a un nivel de significancia estadística de ($p \leq 0.05$). Para el análisis de asociación entre el alelo "S" de riesgo y las diferentes variables clínicas se llevó a cabo análisis de chi cuadrada en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3 utilizando el programa SPSS.

RESULTADOS

a) Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

Se incluyeron 110 pacientes con esquizofrenia paranoide que fueron reclutados del servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Del total de la muestra, el 63.6% (n=70) fueron hombres y el 36.4% (n=40) fueron mujeres, con una edad promedio de 34.8 ± 10.3 años (18-59 años). El nivel de escolaridad fue de 11.9 ± 3.3 años (2-20 años), predominando el nivel socioeconómico medio (60.9%, n=67) y bajo (36.4%, n=40). La mayoría de los pacientes se encontraban sin pareja al momento del estudio (solteros 87, 79.1%; viudos 3, 2.7% y divorciados/separados 6, 5.5%) y poco más del 50% sin una ocupación económicamente remunerada (desempleados 34, 30.9%; actividades del hogar 14, 12.7%; estudiantes 11, 10.0%).

En relación a las características clínicas generales, la edad de inicio del padecimiento fue a los 22.4 ± 8.1 años (12-49 años) y la duración de la psicosis no tratada (DPNT) fue de 164.8 ± 277.6 semanas (4-1820 semanas), equivalente a casi tres años. Del total de la muestra el 59.0% (n=65) había sido internado en algún hospital psiquiátrico debido a la gravedad de los síntomas del padecimiento. La edad promedio en la que ocurrió la primera hospitalización psiquiátrica fue a los 24.9 ± 8.5 años (15-53 años). El promedio de hospitalizaciones hasta el momento de la evaluación fue de 2.0 ± 1.6 internamientos (1-8 internamientos), con una estancia hospitalaria total de 11.5 ± 14.7 semanas (1-104 semanas).

Características demográficas y clínicas entre pacientes con y sin antecedente de intento suicida.

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en relación a las características demográficas. Se observó una tendencia en los pacientes con intento suicida a contar con mayor frecuencia con un empleo económicamente remunerado.

En cuanto a las características clínicas del padecimiento y gravedad sintomática, los pacientes con antecedente de intento suicida tendieron a ser más jóvenes al inicio del su padecimiento y al momento del estudio se encontraban empleando mayores dosis de antipsicóticos en contraste con los pacientes sin antecedente de intento suicida. No hubo diferencias en la gravedad sintomática al momento del estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas entre los grupos estudiados.

	Sin intento suicida (n=60)		Con intento suicida (n=50)		Estadística
	n	%	n	%	
Género					
Masculino	34	56.7	36	72.0	$\chi^2=2.7$, 1 gl, p=0.09
Femenino	26	43.3	14	28.0	
Estado Civil					
Sin pareja	54	90.0	42	84.0	$\chi^2=0.8$, 1 gl, p=0.34
Con pareja	6	10.0	8	16.0	
Nivel socioeconómico					
Medio	35	58.3	32	64.0	$\chi^2=2.6$, 2 gl, p=0.26
Bajo	22	36.7	18	36.0	
Ocupación					
No remunerado	37	61.7	22	44.0	$\chi^2=3.4$, 1 gl, p=0.06
Remunerado	23	38.3	28	56.0	
Hospitalización					
No	28	46.7	17	34.0	$\chi^2=2.6$, 1 gl, p=0.10
Si	32	53.3	33	66.0	
Antipsicótico					
Típico	13	21.7	6	12.0	$\chi^2=1.7$, 1 gl, p=0.18
Atípico	47	78.3	44	88.0	
	Media	DE	Media	DE	
Edad	33.4	9.8	36.5	10.7	t=-1.5, 108 gl, p=0.11
Escolaridad	12.0	3.4	11.9	3.2	t=0.1, 108 gl, p=0.90
Inicio padecimiento	23.7	8.6	20.9	7.3	t=1.8, 108 gl, p=0.07
DPNT (semanas)	138.7	206.5	196.2	343.8	t=-1.0, 108 gl, p=0.28
<i>Edad hospitalización</i>	24.9	8.0	24.9	9.0	t=-0.01, 63 gl, p=0.98
No. Hospitalizaciones	2.0	1.5	2.0	1.8	t=-0.07, 63 gl, p=0.94
Semanas hospital	10.1	9.0	12.8	18.7	t=-0.7, 63 gl, p=0.46
Dosis antipsicótico	217.5	104.5	293.1	195.3	t=-2.5, 108 gl, p=0.01

Tabla 2 Puntuaciones promedio de las subescalas del PANSS.

Puntuaciones del PANSS	Media	D.E.
PANSS Positivo	14.0	6.1
PANSS Negativo	15.9	6.6
PANSS Cognitivo	9.2	4.0
PANSS Excitabilidad	4.5	1.4
PANSS Depresión/ansiedad	5.5	2.3
PANSS Total	49.4	13.8

La tabla anterior muestra el promedio de la gravedad sintomática de los pacientes estudiados.

b) Ajuste premórbido en la muestra estudiada.

El ajuste premórbido total de la muestra presentó un promedio 0.45 ± 0.12 (0.21 – 0.79 puntos) con un patrón de deterioro progresivo a través de las diferentes etapas del ciclo vital, en la infancia fue de 0.36 ± 0.18 (0.10 – 0.90 puntos), en la adolescencia temprana 0.42 ± 0.15 (0.10 – 0.90 puntos), en la adolescencia tardía 0.45 ± 0.15 (0.13 – 0.88 puntos) y el promedio en la vida adulta de 0.51 ± 0.17 (0.16 – 0.88 puntos). La subescala de ajuste premórbido general tuvo un promedio de 0.50 ± 0.14 (0.22 – 0.83 puntos).

c) Agresión e impulsividad

En la Tabla 3 se muestran los puntajes de la Escala de Agresión Explícita y la Escala de Impulsividad de Plutchik de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 3. Características de la agresión e impulsividad en la muestra.

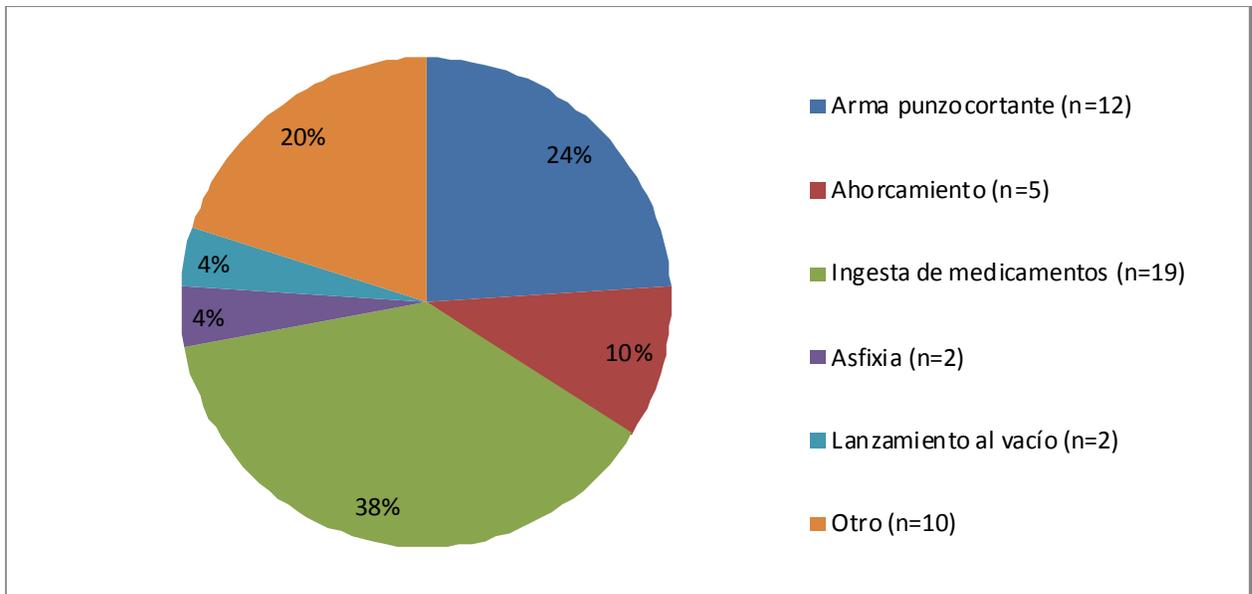
	Media	D.E.
Escala de Agresión Explícita		
Agresión verbal	1.3	0.8
Agresión autodirigida	0.3	0.7
Agresión hacia objetos	0.7	0.7
Agresión a personas	0.5	0.8
Intervención	1.3	1.4
Total	4.2	3.4
Escala de Impulsividad de Plutchik		
Autocontrol	5.9	3.7
Planeación	5.1	2.1
Conductas fisiológicas	1.6	1.4
Actuación espontánea	3.4	1.9
Total	16.1	7.1

d) Características del intento suicida

Del total de los pacientes incluidos, el 45.5% (n=50) reportaron el antecedente de intento suicida. El promedio de intentos suicidas de los pacientes fue de 1.0 ± 2.4 intentos (rango 1-20 intentos suicidas). La edad promedio en la que se presentó el primer intento suicida fue a los 25.5 ± 9.1 años (9 – 50 años).

En la Gráfica 1 se muestran los principales métodos empleados en el último intento suicida reportado por los pacientes.

Gráfica 1. Porcentajes de los diferentes métodos utilizados por los pacientes estudiados en el último intento suicida.

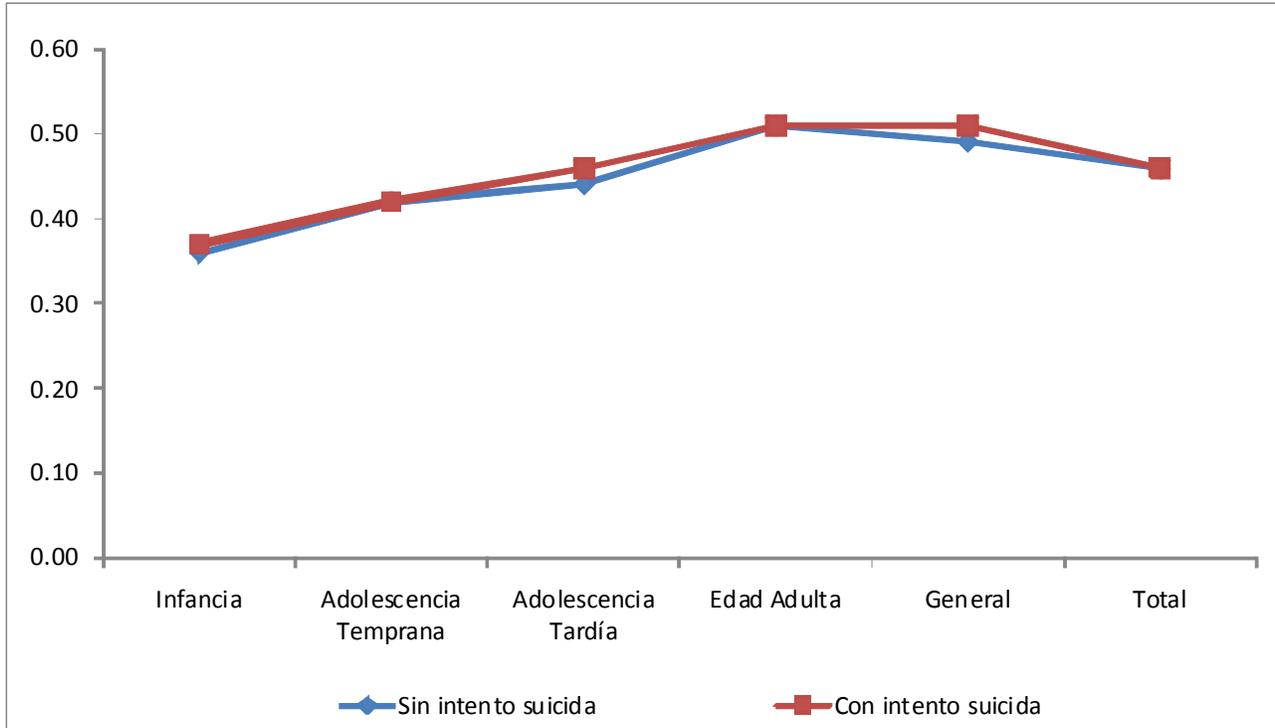


La puntuación promedio de la Escala de Intencionalidad Suicida en estos pacientes, fue de 10.6 ± 7.5 puntos (rango–32 puntos).

De acuerdo al reporte de intento suicida, la muestra fue dividida en aquellos pacientes con el antecedente de intento suicida y aquellos que no reportaron este antecedente.

De la misma forma, los pacientes con y sin el antecedente de intento suicida reportaron un ajuste premórbido similar en las diferentes etapas del ciclo vital, con un patrón de deterioro progresivo (Gráfica 2).

Gráfica 2. Ajuste premórbido entre pacientes con y sin intento suicida.



e) Agresión e impulsividad entre grupos

Los pacientes con antecedente de intento suicida mostraron un mayor nivel de agresión, en particular agresión verbal y agresión autodirigida al igual que un mayor nivel de restricción o de resolución de la agresión en contraste con lo observado en los pacientes sin antecedente de intento suicida.

De forma similar, y con excepción de la subescala de conductas fisiológicas, los pacientes con antecedente de intento suicida mostraron mayores niveles de impulsividad (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de la gravedad de la agresividad e impulsividad entre los pacientes con y sin intento suicida.

	Sin intento suicida (n=60) Media DE	Con intento suicida (n=50) Media DE	Estadística
<u>Agresión Explícita</u>			
Verbal	1.15 0.70	1.48 0.97	t=-2.5, 108 gl, p=0.04
Autodirigida	0.18 0.43	0.60 0.88	t=-3.2,108gl, p=0.002
Hacia objetos	0.70 0.74	0.78 0.86	t=-0.5, 108 gl, p=0.60
Hacia personas	0.43 0.85	0.66 0.89	t=-1.3,108gl, p=0.17
Intervención	1.07 1.14	1.70 1.75	t=-2.2,108gl, p=0.02
Total	3.50 2.70	5.22 3.92	t=-2.7,108gl, p=0.008
<u>Impulsividad Plutchik</u>			
Autocontrol	4.95 3.36	7.08 3.97	t=-3.0,108gl, p=0.003
Planeación	4.50 2.08	5.82 2.02	t=-3.3,108gl, p=0.001
Conductas fisiológicas	1.47 1.59	1.86 1.19	t=-1.4, 108 gl, p=0.15
Actuación espontánea	3.00 1.84	4.06 1.86	t=-2.9,108gl, p=0.003
Total	13.92 6.56	18.82 6.98	t=-3.7,108gl, p<0.001

f) Análisis de frecuencia de alelos y genotipos del polimorfismo 5HTTLPR del gen SLC6A4 en pacientes esquizofrénicos con y sin intento suicida.

Se analizaron un total de 110 pacientes con esquizofrenia, de los cuales se obtuvo el genotipo de 103 y son los que fueron incluidos en el análisis genético. Los datos muestran que la muestra se encuentra en desequilibrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=4.08$, $gl=1$, $p=0.043$). La frecuencia de alelos en la muestra total fue de 0.54 para la variante S y 0.46 para el alelo L, los cuales son similares a los reportados en población mexicana.

En la tabla 5 se muestra la frecuencia de genotipos y alelos en los pacientes con y sin intento suicida. Los resultados muestran que los pacientes con intento suicida presentan una mayor frecuencia del genotipo SS, sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$). El análisis de la frecuencia por genotipos y por alelos no mostró asociación estadísticamente significativa entre el alelo s del gen SLC6A4 y el intento suicida en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 5. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo 5HTTLPR del gen SLC6A4 en pacientes con esquizofrenia que presentan o no intento suicida.

Esquizofrenia	N	Frecuencia genotipos			Frecuencia alelos	
		SS	SL	LL	S	L
Con intento suicida	48	20 (0.42)	17 (0.35)	11 (0.23)	57 (0.59)	39 (0.41)
Sin intento suicida	55	16 (0.29)	23 (0.42)	16 (0.29)	55 (0.50)	55 (0.50)

Genotipos: $\chi^2=1.8$, $gl=2$, $p=0.59$

Alelos: $\chi^2=1.81$, $gl=1$, $p=0.1746$

Se realizó ANOVA de un factor y se indagó si existieron diferencias en los puntajes de cada subescala del PANSS así como el puntaje total con respecto a los diferentes genotipos sin encontrarse alguna significativa.

La varianza de la psicosis no tratada fue diferente para los genotipos pero las medias no fueron diferentes significativamente.

En cuanto al ajuste premórbido, usamos el puntaje total de la escala y al hacer el ANOVA con $gl=2$ y $F=4.35$ se pudo apreciar que existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; ya que la prueba de Levene arrojó una $p= 0.045$, usamos la prueba de Games Howell para varianzas no homogéneas en el análisis post hoc y en este caso los resultados son ligeramente paradójicos toda vez que el genotipo LL tuvo el mejor ajuste, pero el genotipo SL el peor, quedando el SS intermedio. Las diferencias significativas fueron solo entre el genotipo LL y SL, con medias de 0.39 y 0.48 respectivamente (la media del genotipo SS fue de 0.47).

Tabla 6 : Análisis por ANOVA de las Subescalas del PANSS en los pacientes portadores y no portadores del alelo S del gen SLC6A4.

Subescalas. PANSS	Portadores S (SS *SL) n=76 Promedio/D.E	No portadores S (LL) n=27 Promedio/D.E	Análisis Estadístico P
Síntomas Positivos	14.25±6.4	13.4±13.4	Z=.33, P=.56
Síntomas Negativos	16.13±6.6	13.88±5.2	Z=2.5, P=0.1
Síntomas cognitivos	9.6±4.6	8.3±2.5	Z=1.7, P=.18
P. Excitabilidad	4.5±1.2	4.8±2.1	Z=1.03, P=.31
Depresivos	5.4±2.4	5.9±2.6	Z=1.03, P=.31
Total	50.1±14.6	45.4±11.7	Z=2.6, P=.10

La tabla 6 nos muestra los promedios de la subescala PANSS la cual es un indicador de severidad sintomática, donde en los diferentes apartados, comparando ambos grupos (portadores y no portadores del alelo de riesgo S) no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de ellos. Lo que puede explicarse ya que como parte de los criterios de inclusión era necesario que el paciente tuviera un cierto grado de estabilidad clínica para poder cooperar con toda la batería de estudios.

Tabla 7: Análisis por ANOVA de las Subescalas del SANS y SAPS en los pacientes portadores y no portadores del alelo S del gen SLC6A4.

Subescalas SANS/SAPS	Portadores S (SS + SL) n=76 Promedio±D.E	No portadores S (LL) n=27 Promedio±D.E	Análisis Estadístico p
Aplanamiento Afectivo	1.7±0.96	1.59±0.93	Z=0.45, P=0.49
Alogia	1.5±0.90	1.1 ± 0.92	Z=2.4, P=0.12
Abolición	1.5±0.80	1.4 ± 0.89	Z=0.27, P=0.60
Anhedonia	1.61±0.81	1.85 ± 1.0	Z=1.41, P=0.23
atención	1.5±0.89	1.6 ± 0.96	Z=0.13, P=0.71
Alucinaciones	1.2±1.0	0.96±0.8	Z=1.5, P=0.21
Delirios	1.3±1.1	1.2±0.9	Z=0.44, P=0.50
C. Bizarra	1.03±0.75	0.81±0.62	Z=1.91, P=0.16
TFP	0.65±0.55	0.62±0.49	Z=0.05, P=0.81

Las subescalas SANS y SAPS comparando su nivel de gravedad sintomática con la presencia o ausencia del alelo de riesgo, no dio resultados estadísticamente significativos que pudieran relacionar la variante S con la gravedad sintomática.

Tabla 8: Análisis por ANOVA de las Subescalas de Agresividad Explícita, impulsividad de Plutchick y ajuste premórbido en los pacientes portadores y no portadores del alelo S del gen SLC6A4.

Subescalas	Portadores S (SS SL) n=76 Promedio±D.E	No portadores S (LL) n=27 Promedio±D.E	Análisis Estadístico
Escala Agresividad Explícita:			
Agresividad Verbal.	1.3±0.9	1.2±0.8	Z=0.05, P= 0.82
Agresividad Física.	0.4±0.6	0.4±0.9	Z= 0.15, P=0.69
Agresividad contra Objetos.	0.8±0.8	0.6±.6	Z=1.8, P=0.17
Agresividad contra Personas.	0.5±0.8	0.6±.9	Z=0.27, P=0.6
Intervención	1.44±1.6	1.1±1.0	Z=0.77, P=0.38
Total	4.5±3.8	4.0±2.6	Z=0.40, P=0.53
Escala Impulsividad Plutchick:			
Autocontrol	6.0±3.7	6.1±4.1	Z=0.01, P=0.91
Planeación	5.3±2.1	4.8±2.2	Z=1.3, P=0.25
Conductas Fisiológicas	1.7±1.5	1.5±1.3	Z=0.6, P=0.44
Actuación Espontánea.	3.5±1.8	3.6±2.1	Z=0.06, P=0.80
Total	16.5±6.7	15.9±8.4	Z= 0.14, P=0.71
Escala de Ajuste Premórbido:			
Total	0.48±0.13	0.40±0.009	Z=8.4, P=0.0046

Las escalas de agresividad explícita y de impulsividad de Plutchick no dieron resultados estadísticamente significativos comparando los grupos con presencia del alelo S.

La escala de ajuste premórbido que anteriormente habíamos reportado con un nivel de deterioro progresivo en ambos grupos (con y sin antecedente de intento suicida) arrojó resultados estadísticamente significativos con una P= 0.0046 a favor del peor ajuste premórbido asociado con la presencia del alelo de riesgo.

DISCUSION:

El presente estudio integra hallazgos fenomenológicos y genéticos de uno de los comportamientos mas graves que tiene la esquizofrenia, el cual es la conducta suicida. Se conoce que existen una serie de factores que con mayor frecuencia se encuentran en los pacientes que tienen conductas suicidas como: antecedente de intento suicida, depresión, género masculino, abuso de sustancias, desesperanza, factores bio-psico-sociales como un coeficiente intelectual alto y alto nivel de ajuste premórbido. Estos datos han sido asociados con un incremento de riesgo suicida en pacientes con esquizofrenia, especialmente durante el primer año después del diagnóstico.

Nuestros resultados son congruentes con lo antes descrito, y encontramos como dato interesante que los pacientes con antecedente de intento suicida tenían con mayor frecuencia un empleo remunerado, esto podemos interpretarlo como lo menciona (Barrett et al 2010), como un mejor insight en pacientes con menor deterioro cognitivo que les permite ser económicamente activos. Esto asociado con la presencia de creencias negativas del padecimiento se traduce en un factor de riesgo para conducta suicida. Bleuler aborda aspectos importantes relacionados como conciencia de enfermedad o introspección y señala como consecuencia de la conciencia de enfermedad y de las repercusiones psicosociales que tienen los pacientes, los cuadros depresivos que pueden ser un factor de riesgo para conductas suicidas. (57) (58)

La edad de inicio de nuestros pacientes fue la misma que la reportada en la literatura 22.4 ± 8.1 años. (18,37)

En cuanto a los métodos suicidas utilizados por nuestros pacientes, encontramos que los métodos no violentos como las intoxicaciones medicamentosas son los que se presentaron con mayor frecuencia, esto probablemente porque pacientes que utilizan métodos con mayor nivel de violencia no hace accesible la obtención de la muestra. El segundo método suicida mas frecuente fue utilizar armas punzocortantes encontrando diferencias en la intencionalidad y gravedad de las lesiones entre cada sujeto.

La psicosis no tratada es definida como el intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas psicóticos y el inicio de un tratamiento farmacológico adecuado, es un factor asociado al pronóstico de la esquizofrenia. En nuestro estudio la duración de la psicosis no tratada tuvo un intervalo entre 4-1820 semanas, equivalente a casi tres años congruente con estudios previos, donde existe un intervalo entre seis meses hasta dos años de duración de psicosis no tratada.

El ajuste premórbido es el nivel de funcionamiento hasta 6 meses previos a la primera hospitalización o el primer contacto con atención psiquiátrica, evaluando el nivel de funcionamiento en cuatro importantes áreas de la vida durante las diferentes etapas del ciclo vital; infancia, adolescencia temprana, tardía, edad adulta y una valoración integral. Nuestro estudio encontró que en los dos grupos de pacientes (con antecedente y sin antecedente de intento suicida) tuvieron un patrón de deterioro progresivo a lo largo del ciclo vital y concluimos que el ajuste premórbido es una variable que no influye de manera directa con la presencia o ausencia del antecedente de intento suicida, ya que se muestra la misma evolución en ambos grupos.

Los pacientes con antecedente de intento suicida mostraron un mayor nivel de agresividad especialmente la de subtipo verbal y autodirigida así como un mayor nivel de restricción necesaria para contener al paciente; además de mayores puntajes de impulsividad comparado con los pacientes sin el antecedente de intento suicida. Esto coincide con varios estudios en donde la agresividad y la impulsividad se han descrito como probables endofenotivos de la conducta suicida. (69)

Asociando la severidad sintomática valorada por el PANSS con la presencia o ausencia del antecedente de intento suicida no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio. Esto probablemente secundario a que uno de los criterios de inclusión de nuestro trabajo era que los pacientes se encontraran psiquiátricamente estables, por lo que éste dato puede estar sesgado por las características de los pacientes estudiados. Un dato importante es que efectivamente no se encontró una relación directa entre la severidad sintomática y el antecedente de intento suicida pero si se encontró que los pacientes con antecedente de intento suicida al momento del estudio se encontraban tomando una mayor dosis de medicamento comparado con los pacientes sin el antecedente de intento suicida.

Los resultados genéticos que obtuvimos en nuestra muestra, fue que la frecuencia del polimorfismo “s” del gen SLC6A4 en pacientes con antecedente de intento suicida, no mostraba una diferencia estadísticamente significativa

comparada con el grupo de pacientes sin el antecedente de intento suicida. motivo por el cual no podemos concluir una asociación entre la presencia del gen con dicha conducta, pero tampoco podemos descartarla porque existe una ligera tendencia de los pacientes con el alelo de riesgo a presentar dichas conductas.

En nuestro estudio encontramos que comparando el grado de ajuste premórbido con la presencia o ausencia de la variante de riesgo, los pacientes que tenían el alelo "s" tenían un peor ajuste premórbido comparado con los que no tenían la variante de riesgo ($p=0.0046$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de gravedad sintomática así como los niveles de agresividad e impulsividad asociados con la presencia del alelo de riesgo.

Nuestros resultados nos indican, que la conducta suicida en los pacientes con esquizofrenia corresponde a un complejo conjunto de factores predisponentes y atenuantes que podrían afectar de diferente manera a los sujetos dependiendo de las características de cada uno. Por lo que no se puede concluir un factor específico de riesgo sino un conjunto de factores de riesgo para una de las conductas más graves que tiene la esquizofrenia. Motivo por el cual se tiene que hacer énfasis en tratar conjuntamente todas las condiciones que se sabe que pueden llegar a ser riesgosas para presentar éste tipo de conductas.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que la muestra analizada no fue lo suficientemente amplia por lo que se deberá de aumentar para tener una

conclusión definitiva sobre el papel del gen del transportador de serotonina en la conducta suicida.

Conclusiones.

El estudio entre pacientes con esquizofrenia con y sin intento suicida no mostró asociación con el gen del transportador de serotonina.

Se observa una mayor frecuencia del genotipo SS en los pacientes con esquizofrenia con intento suicida, sin embargo no resultó estadísticamente significativo.

No se observaron diferencias significativas entre la portación del alelo de riesgo S y las características sintomatológicas medidas por el PANSS, SANS y SAPS.

Los pacientes portadores del alelo de riesgo S mostraron un peor ajuste premórbido.

REFERENCIAS:

1. Alessandro Serretti HTR2A Gene Variants and Psychiatric Disorders: A Review of Current Literature and Selection of SNPs for Future Studies. Institute of Psychiatry, University of Bologna, Italy 2007.
2. Ana G. Gutiérrez-García. El suicidio y algunos de sus correlatos neurobiológicos. Primera parte Salud Mental 2008.
3. Apter A Plutchik R. Defense mechanisms in risk of suicide and risk of violence. Am J Psychiatry 1989; 146 1027-31.
4. Arango V, Underwood MD, Mann JJ: Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. Prog Brain Res 2002;136:443-453.
5. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. J Psychiatry Neurosci 2001;26(1):37-43.
6. Cao L, Li T, Xu K. Association analysis of attempted suicide and 5-HT2A receptor gene. 2001; 18: 195-197.
7. Chen-Jee Hong. Association Study of Onset Age, Attempted Suicide, Aggressive Behavior, and Schizophrenia with a Serotonin 1B Receptor (A-161T) Genetic Polymorphism, Taipei, Taiwan, ROC. 2004.
8. David A. Brent, M.D Familial Transmission of Suicidal Behavior. Western Psychiatric Institute & Clinic, 3811 O'Hara Street, Pittsburgh 2008.
9. Dervaux A, Bayle Fj, Laqueille X, y cols. Is Substance abuse in schizophrenia related with impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? Am J Psychiatry 2001; 158: 492-4.
10. E. Yoshihara The Human Serotonin Receptor Gene (HTR2) MspI Polymorphism in Japanese Schizophrenic and Alcoholic Patients. Neuropsychiatry, dAnatomy and eForensic Medicine, Kagawa Medical University, Kagawa, Japan 2000.
11. Eysenck SB, Eysenck H. The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. Br J Soc Clin Psychol 1977; 16: 57-68
12. Francisco Paez. Estudio de valides de la traducción de la escala de impulsividad de Plutchik . Salud Mental 1996.
13. Godfrey D. Pearlson Schizophrenia, Psychiatric Genetics, and Darwinian Psychiatry: An Evolutionary Framework Department of Psychiatry, Johns Hopkins University, 600 North Wolfe Street, Baltimore, MD 21287 2007.
14. Gutierrez Martinez B. Bases moleculares de la herencia en Psiquiatría. Fundamentos biológicos en psiquiatría 2000 47-60.
15. Hishimoto A, O. Shirakawa Association between a functional polymorphism in the renin-angiotensin system and completed suicide Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan 2006.
16. Huang YY, Grailhe R, Arango V. Relationship of psychopathology to the human serotonin 1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. Neuropsychopharmacology 1999; 21: 238-246.

17. John Tripodianakis Biogenic amine turnover and serum cholesterol in suicide attempt. 30 January 2001.
18. Kendler KS: Schizophrenia: Genetics, in comprehensive Textbook of psychiatry. Kaplan VA. PA, Lippincott Williams, 2000 pp 1147-1159.
19. Lesh KP, Merschdorf U. Impulsivity, aggression and serotonin: a molecular psychobiological perspective. Behav Sci Law 2000; 18: 581-604.
20. Matcheri Keshavan Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: Relationship to premorbid impairments Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University School of Medicine, 4201, St Antoine Blvd., Detroit MI, 48201, USA 2008
 - a. neuropathology: on the matter of their convergence. Department of Psychiatry, University of Oxford, 2005.
21. Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R. Suicidality and 5-hidroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 34-38.
22. Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, Campbell C, Keilp J, Brodsky B, Kegeles LS, Cooper TB, Parsey RV, Van Heertum RL, Mann JJ. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. Arch Gen Psychiatry 2003;60(1):14-22.
23. Palacios JM, Mengod G, Hoyer D. Brain Serotonin receptor subtypes: radioligand binding assays, second messengers, ligand autoradiography, and in situ hybridization histochemistry. En: Conn PM (ed). Receptors: molecular biology, receptor subclasses, localization, and ligand design. Methods in Neurosciences Vol. 12. San Diego, CA: Academic Press;1993.
24. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Pandey SC, Pesold C, Roberts RC, Conley RR, Tamminga CA. Higher expression of serotonin 5-HT (2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. Am J Psychiatry 2002;159:419-429.
25. PJ Harrison¹ and DR Weinberger. Schizophrenia genes, gene expression, and
26. Raquel E. Gur The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes School Department of Psychiatry; 5Harvard Institute of Psychiatric Epidemiology and Genetics 2007.
27. V. De Luca, D. Hlousek The interaction between TPH2 promoter haplotypes and clinical demographic risk factors in suicide victims with major psychoses University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada 2006.
28. William S. Stone, Ph.D Searching for the Liability to Schizophrenia: Concepts and Methods Underlying Genetic High-Risk Studies of Adolescents. JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY Volume 15, Number 3, 2005
29. Baechler J. Suicide. New York: Basic Books, 1979.
30. Ringel R. Suicidio. En: Battegay R, Glatzel J. Diccionario de Psiquiatria, Barcelona: Herder, 1989: 518-524.

31. Gutierrez Martinez B, Fañanás Saura L. Bases moleculares de la herencia en psiquiatría. Barcelona : Mason, 2000; 47-60.
32. Schmidtke A, Bille-Brahe U, DeLeo D, et al. Attempted suicide in Europe: rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 327-38.
33. Miles Ch P. Conditions Predisposing to suicide: a review. *J Nerv Ment Dis* 1977;164: 231-246.
34. Caldwell C, Gottesman I. Schizophrenia. A high risk factor for suicide: Clues to risk reduction. Review article. *Suicide life threat Behav* 1992; 22: 479-493.
35. Moscicki EK. Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 499-517.
36. Baca-Garcia E y cols. A prospective study of the paradoxical relationship between impulsivity and lethality of suicide attempts. *J Clin Psychiatry* 2000; 62: 560-4.
37. Barton W. What Do We Know About Neuropsychological Aspects Of Schizophrenia? *Neuropsychol Rev* (2009) 19:365–384.
38. *Vanessa Nieratschker*. New genetic findings in schizophrenia: is there still room for the dopamine hypothesis of schizophrenia? *BEHAVIORAL NEUROSCIENCE Review Article* published: 11 May 2010
39. M.L. Vargas. Posibilidades de rehabilitación neurocognitiva en la esquizofrenia. *REV NEUROL* 2004; 38 (5): 473-482
40. Colodrón A. La condición esquizofrénica. Ed Triacastela, 2002 Madrid.
41. R. Puente Garcia. Concepto de esquizofrenia. *Psiquis* 2004, 25 (5): 185-195.
42. Bjørn H. Hippocampal and caudate volume reductions in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia, *J Psychiatry Neurosci* 2010;35(2)
43. Teruyasu Saze. Insular volume reduction in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2007) 257:473–479.
44. Caroline Lim. Psychosocial Factors in the Neurobiology of Schizophrenia: A Selective Review. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:402-7
45. Ruud van Winkel Psychosocial Stress and Psychosis. A Review of the Neurobiological Mechanisms and the Evidence for Gene-Stress Interaction. *Schizophrenia Bulletin* vol. 34 no. 6 pp. 1095–1105, 2008
46. Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *CRESPO B. International Review of Psychiatry*, August 2007; 19(4): 325–336
47. Terry E. The Serotonin Transporter Gene and Disease Modification in Psychosis: Evidence for Systematic Differences in Allelic Directionality at the 5-HTTLPR Locus *Schizophr Res.* 2009 June. 111(1-3): 103–108. doi:10.1016
48. Riviero O. Variacion en el gen del trasportador de serotonina y alucinaciones auditivas en la psicosis. *Rev Neurol* 2010; 50 (6): 325-332
49. Sarah E. Polymorphisms in SLC6A4, PAH, GABRB3, and MAOB and Modification of Psychotic Disorder Features. *Schizophr Res.* 2009 April ; 109(1-3): 94–97

50. Donald C. The Emerging Role of Glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 9, September 2001.
51. A. Fresan. A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 72 (2005) 123–129
52. Lopez M. Estudio de traducción y validación de la escala de ajuste premorbid para pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental* Octubre 1996.
53. Paez. F. Estudio de la validez de traducción al castellano de la escala de impulsividad de Plutchik. *Salud Mental*, octubre 1996.
54. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400-3.
55. Kanchana Jagannathan. Genetic Associations of Brain Structural Networks in Schizophrenia: A Preliminary Study. *Biol Psychiatry*. 2010 October 1; 68(7): 657–666
56. Jiajun Shi. Genetic associations with schizophrenia: Meta-analyses of 12 candidate genes *Schizophr Res*. 2008 September ; 104(1-3): 96–107.
57. Schmidtke A, et al. Attempted suicide in Europe: rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. Results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 327-38
58. Bobes J. Comportamientos suicidas. *Ars Medica* 2004. 107-113
59. Pezawas, L., 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression *Nature Neuroscience* 2005 8.
60. Oquendo M, et al. Issues For DSM-V: Suicidal Behavior as a Separate Diagnosis on a Separate axis. *Am J Psychiatry*; November 2008. Pag 1383-1384
61. Radomsky ED. Suicidal Behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *AM J Psychiatry* 1999; 156. 1590-1595
62. Harkavy-Friedman. Suicidal behavior in schizophrenia: Characteristics of individuals who had and had not attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1276-1278.
63. Bayle, F. 5HTTLPR Polymorphism in Schizophrenic Patients: Further Support for Association With Violent Suicide Attempts. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 119B:13–17 (2003)
- 64.- Carlborg, A. Suicide in schizophrenia. *Expert Rev. Neurother.* 10(7), 1153–1164 (2010).
- 65.- Marcus R. Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Genotype and Amygdala Activation: A Meta-Analysis. *BIOL PSYCHIATRY* 2008;63:852–857.
- 66.- Bah, J. Serotonin transporter gene polymorphisms: Effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 162 (2008) 221–229.

67.- Chong S. Attempted suicide and polymorphism of the serotonin transporter gene in Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2000 Dec 27;97(2-3):101-6.

68.- García, I. Impacto de la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en el curso y pronóstico de la esquizofrenia. *Salud Mental* 2008;31:479-485

69.- Courtet, P. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics.* , 133C, 25-33. 2005

Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia: Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Objetivo del Estudio

El objetivo es estudiar por medio de entrevistas y escalas a pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia que pudieran haber presentado un intento suicida a lo largo de su vida. Nos interesa estudiar el fenómeno de la agresividad y la impulsividad en relación al intento suicida y los probables factores relacionados con este fenómeno.

Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información. Para el diagnóstico y evaluación de los pacientes se utilizarán entrevistas médicas y se requerirá de una muestra de sangre de su parte para estudiar algunos genes candidatos que se han relacionado con la conducta suicida.

Procedimientos del estudio

Los pacientes que acepten participar en este estudio serán entrevistados por psiquiatras. Una vez establecido el diagnóstico, se le realizará una entrevista en donde se evaluará el nivel agresividad, impulsividad y su funcionamiento psicosocial anterior al inicio del padecimiento. En esta entrevista se le pedirá contestar 2 cuestionarios dirigido a evaluar el nivel de impulsividad.

La cantidad total de sangre que se extraerá para el estudio es de aproximadamente 10 ml. En comparación, la cantidad total de sangre que se toma en una donación de sangre para la Cruz Roja es de 450 ml. El riesgo por la extracción de sangre es mínimo y puede relacionarse con la aparición de un moretón, sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado. Todos los materiales que se utilicen para la toma de las muestras de sangre son nuevos, estériles y serán abiertos en su presencia. En caso de que este procedimiento provoque una lesión, recibirá la atención médica necesaria por parte de los médicos involucrados en el estudio. Los investigadores involucrados en el estudio serán responsables de los gastos originados **únicamente** por lesiones secundarias a los procedimientos que se lleven a cabo durante la investigación. En el caso de que no acepte que su muestra sea empleada en futuros estudios, ésta será destruida una vez que se termine con los análisis de esta investigación

Consignas

- 1.- Se pedirá su cooperación para realizar las entrevistas.
- 2.- Las entrevistas y el estudio genético serán sin cargo económico alguno.
- 3.- Su participación en este estudio es voluntaria y previa consulta con los investigadores asignados, usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin inconvenientes para su futuro tratamiento.

Ventajas Posibles

- 1.- Las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor la naturaleza de la conducta suicida y su relación con la impulsividad, la agresión y la genética, lo que pensamos puede influir favorablemente en el manejo de su padecimiento.
- 2.- Usted podrá discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
- 3.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la conducta suicida.

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignará un código a los expedientes de los pacientes por lo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Disposiciones Generales

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con la responsable del proyecto, Dra. Ana Fresán al teléfono 5655-2811 ext 204 o con la Dra Izabelén Garza a la ext. 319, durante horas regulares de trabajo.

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

Carta de Consentimiento

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con la responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información.

• **Contacto**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar a la Dra. Ana Fresán al teléfono 5655-2811 ext 204 o con la Dra Izabelén Garza a la ext. 319

_____	_____
Firma del Paciente	Fecha

Nombre del Paciente	
_____	_____
Firma del Familiar o representante legal	Fecha

Nombre del Familiar o representante legal	
_____	_____
Firma del Testigo	Fecha

Nombre del Testigo	
_____	_____
Firma del Investigador	Fecha

Nombre del Investigador	

Su muestra será utilizada para crear un banco de DNA, es decir su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio.

SI USTED ACEPTA QUE SU MUESTRA DE SANGRE SEA EMPLEADA PARA FUTUROS ESTUDIOS GENÉTICOS, MANTENIENDO LA CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO POR FAVOR FIRME EN EL SIGUIENTE ESPACIO.

Nombre: _____ Firma: _____

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

III. Antecedentes de Abuso de Sustancias

PRESENCIA Si [1] No [2]

CODIGO	EDAD	CONSUMO ACTUAL	
Alcohol		Si	No
Mariguana		Si	No
Cocaína		Si	No
Opiodes		Si	No
Inhalantes		Si	No
Nicotina		Si	No
Otros ()		Si	No

IV. Características del intento suicida

Número de intentos suicidas: _____

Edad del primer intento suicida: _____ **Edad del último intento suicida:** _____

Características del último intento Suicida:

- (1) Arma punzocortante
- (2) Ahorcamiento
- (3) Ahogamiento (asfixia)
- (4) Ingesta de medicamentos Especificar: _____
- (5) Lanzamiento al vacío
- (6) Otro Especificar: _____

V. Registro de tratamiento actual

Antipsicóticos

- 0 = Sin tratamiento
- 1 = Haloperidol
- 2 = Trifluoperazina
- 3 = Penfluridol
- 4 = Zuclopentixol
- 5 = Flupentixol
- 6 = Perfenazina
- 7 = Pipotiazina
- 8 = Clorpromazina
- 9 = Levomepromazina
- 10 = Sulpiride
- 11 = Flufenazina
- 12 = Tioridazina
- 13 = Amisulprida
- 14 = Risperidona
- 15 = Olanzapina
- 16 = Quetiapina
- 17 = Ziprasidona
- 18 = Aripiprazol
- 19 = Sertindol
- 20 = Clozapina
- 21 = Paliperidona
- 22 = Decanoato Haloperidol
- 23 = Risperidona A. Prolongada
- 24 = Decanoato Flufenazina
- 25 = Decanoato Zuclopentixol
- 26 = Palmitato de Pipotiazina
- 27 = Decanoato de Flupentixol

Antipsicótico actual (____)

Dosis: (____)

Típico: Si (____) No (____)

Atípico: Si (____) No (____)

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

ESCALA DE EVALUACIÓN DE SINTOMAS NEGATIVOS

Nombre: _____

Entrevistador: La evaluación debe estar basada en los últimos 30 días.

Aplanamiento Afectivo		No	—————→					Severo	Des
1	Sin cambios en la expresión facial El rostro del paciente es rígido- los cambios son menores a los cambios en el contenido emocional del discurso.	0	1	2	3	4	5	U	
2	Disminución en movimientos espontáneos El paciente muestra pocos o nulos movimientos espontáneos, no cambia de posición, no mueve extremidades, etc.	0	1	2	3	4	5	U	
3	Expresión pausada El paciente no emplea sus manos o posiciones corporales como una forma de expresar sus ideas.	0	1	2	3	4	5	U	
4	Pobre contacto visual El paciente evita el contacto visual con el entrevistador.	0	1	2	3	4	5	U	
5	Sin respuesta afectiva El paciente no sonríe o ríe cuando es provocado	0	1	2	3	4	5	U	
6	Afecto inapropiado El afecto del paciente es inapropiado o incongruente, no solo aplanado.	0	1	2	3	4	5	U	
7	Falta de inflecciones vocales El paciente no muestra patrones de énfasis vocales, con frecuencia es monótono.	0	1	2	3	4	5		
8	Evaluación Global del Afecto Aplanado Esta evaluación debe centrarse en la severidad global de los síntomas, especialmente la falta de respuesta, lo inapropiado y la disminución global de intensidad emocional.	0	1	2	3	4	5	U	

Alogia

9	Pobreza de lenguaje Las respuestas del paciente son limitadas en <u>cantidad</u> , tienden a ser breves, concretas y poco elaboradas.	0	1	2	3	4	5	U
10	Pobreza en el contenido del lenguaje Las respuestas del paciente son adecuadas en cantidad pero tienden a ser vagas, concretas o generalizadas y proporcionan poca información.	0	1	2	3	4	5	U

CODIGOS DEL SANS

0 = No /no del todo

1 = Cuestionable

2 = Medio

3 = Moderado

4 = Marcado

5 = Severo

U = Desconocido /

No evaluable /

No evaluado

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

		No	—————→	Severo	Des			
11	Bloqueos El paciente indica, ya sea espontáneamente o cuando se le pregunta, que su pensamiento ha sido interrumpido.	0	1	2	3	4	5	
12	Aumento en la latencia de respuesta El paciente tarda mucho tiempo en responder a las preguntas, el paciente indica que está conciente de la pregunta.	0	1	2	3	4	5	
13	Evaluación Global de Alogia Los rasgos principales de alogia son la pobreza de lenguaje y la pobreza en el contenido	0	1	2	3	4	5	

Avolición / Apatía

14	Arreglo e higiene El paciente puede estar desaliñada o sucio , su cabello puede estar grasoso o emite olores corporales, etc.	0	1	2	3	4	5	U
15	Impersistencia en el trabajo o escuela Al paciente se le dificulta el buscar o mantener un trabajo, completar las tareas de la escuela, labores domésticas, etc. Si se encuentra hospitalizado, no puede continuar con las actividades, como terapias, juego de cartas, etc.	0	1	2	3	4	5	U
16	Anergia física El paciente tiende a estar físicamente inerte. Puede estar sentado por horas y no iniciar de forma espontánea, una actividad.	0	1	2	3	4	5	
17	Evaluación Global de la Avolición / Apatía Se debe dar gran importancia a uno o dos síntomas prominentes, particularmente si llaman mucho la atención.	0	1	2	3	4	5	U

Anhedonia

18	Actividades e intereses recreativos El paciente puede tener pocos intereses o ninguno. Tanto la cantidad como la calidad de los intereses deben tomarse en cuenta..	0	1	2	3	4	5	U
19	Actividad sexual El paciente puede mostrar una reducción en el interés y actividad sexual, o no lo disfruta cuando lo practica.	0	1	2	3	4	5	U
20	Habilidad para sentir intimidad o cercanía El paciente puede mostrar incapacidad para tener relaciones cercanas o íntimas, especialmente con el sexo opuesto y la familia.	0	1	2	3	4	5	U

CODIGOS DEL SANS

0 = No /no del todo

1 = Cuestionable

2 = Medio

3 = Moderado

4 = Marcado

5 = Severo

U = Desconocido /

No evaluable /

No evaluado

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

	No	—————▶					Severo	Des
21 Relación con amigos y pares El paciente tiene pocos o ningún amigo y prefiere pasar todo el tiempo aislado	0	1	2	3	4	5	U	
22 Evaluación global de la Anhedonia Esta evaluación debe reflejar la severidad global, tomando en cuenta la edad del paciente, su estado familiar, etc.	0	1	2	3	4	5	U	

Atención

23 Inatención social El paciente parece no involucrarse o comprometerse. Parece “perdido en el espacio”.	0	1	2	3	4	5	U
24 Inatención durante la evaluación del estado mental Se refiere a la prueba de “los 7” (al menos 5 sustracciones) y deletrear “mundo” al revés.	0	1	2	3	4	5	U
25 Evaluación global de la Atención Esta evaluación debe reflejar la severidad global, tomando en cuenta la edad del paciente, su estado familiar, etc.	0	1	2	3	4	5	U

CODIGOS DEL SANS

0 = No /no del todo
1 = Cuestionable
2 = Medio

3 = Moderado
4 = Marcado
5 = Severo

U = Desconocido /
No evaluable /
No evaluado

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

ESCALA DE EVALUACIÓN DE SINTOMAS POSITIVOS

Nombre: _____

Entrevistador: La evaluación debe estar basada en los últimos 30 días.

Alucinaciones		No	—————→					Severo	Des
1	Alucinaciones auditivas El paciente reporta voces, ruidos u otros sonidos que nadie mas oye.	0	1	2	3	4	5	U	
2	Voces comentando El paciente reporta voces las cuales hacen comentarios de su comportamiento o pensamiento.	0	1	2	3	4	5	U	
3	Voces conversando El paciente reporta oír dos o más voces conversando	0	1	2	3	4	5	U	
4	Alucinaciones somáticas o táctiles El paciente reporta experimentar sensaciones físicas peculiares en su cuerpo	0	1	2	3	4	5	U	
5	Alucinaciones olfatorias El paciente reporta experimentar olores inusuales los cuales nadie más nota.	0	1	2	3	4	5	U	
6	Alucinaciones visuales El paciente ve formas o personas que no están realmente presentes.	0	1	2	3	4	5	U	
7	Puntaje global de las alucinaciones Este puntaje debe estar basado en la duración y severidad de las alucinaciones y sus efectos en la vida del paciente	0	1	2	3	4	5		

Delirios

8	Delirios de persecución El paciente cree que hay una conspiración contra él o que está siendo perseguido de alguna forma.	0	1	2	3	4	5	U
9	Delirio celotípico El paciente cree que su cónyuge está teniendo un romance con alguien diferente	0	1	2	3	4	5	U
10	Delirios de culpa o pecado El paciente cree que ha cometido un pecado terrible o ha hecho algo imperdonable.	0	1	2	3	4	5	U
11	Delirios de grandiosidad El paciente cree que tiene poderes o habilidades especiales.	0	1	2	3	4	5	U
12	Delirios de religiosidad El paciente está preocupado por falsas creencias de naturaleza religiosa	0	1	2	3	4	5	U

CODIGOS DEL SAPS

0 = No /no del todo

1 = Cuestionable

2 = Medio

3 = Moderado

4 = Marcado

5 = Severo

U = Desconocido /

No evaluable /

No evaluado

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

	No	—————→					Severo	Des
13 Delirios somáticos El paciente cree que de alguna forma su cuerpo está contaminado, anormal o ha sido cambiado.	0	1	2	3	4	5	U	
14 Delirios de referencia El paciente cree que sus sentimientos o acciones son controlados por alguna fuerza externa	0	1	2	3	4	5	U	
15 Delirios de ser controlado El paciente cree que sus sentimientos o acciones son controladas por alguna fuerza externa	0	1	2	3	4	5	U	
16 Delirios de lectura de la mente El paciente cree que las personas pueden leer su mente o conocer su pensamiento	0	1	2	3	4	5	U	
17 Transmisión del pensamiento El paciente cree que sus pensamientos son tomados de manera que él u otros pueden oírlos.	0	1	2	3	4	5	U	
18 Inserción del pensamiento El paciente cree que sus pensamientos no son propios sino que han sido puestos en su mente	0	1	2	3	4	5	U	
19 Robo del pensamiento El paciente cree que sus pensamientos han sido sacados de su mente	0	1	2	3	4	5	U	
20 Puntaje global de los delirios El puntaje debe estar basado en la duración y severidad de los delirios y su efecto en la vida del paciente	0	1	2	3	4	5	U	

Comportamiento Bizarro

21 Vestido y apariencia El paciente viste de forma inusual y usa cosas extrañas que alteran su apariencia	0	1	2	3	4	5	U
22 Comportamiento sexual y social El paciente puede hacer cosas consideradas inapropiadas de acuerdo a las normas sociales usuales (masturbación en público)	0	1	2	3	4	5	U
23 Comportamiento agresivo y agitado El paciente puede comportarse de una forma agresiva o agitada a menudo impredecible	0	1	2	3	4	5	U
24 Comportamiento repetitivo o estereotipado El paciente desarrolla acciones o rituales repetitivos que debe hacer una y otra vez	0	1	2	3	4	5	U
25 Puntaje global del comportamiento bizarro Este puntaje debe reflejar el tipo de comportamiento y cuánto se desvía de las normas sociales	0	1	2	3	4	5	U

CODIGOS DEL SAPS

0 = No /no del todo

1 = Cuestionable

2 = Medio

3 = Moderado

4 = Marcado

5 = Severo

U = Desconocido /

No evaluable /

No evaluado

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

	No	—————>					Severo	Des
Trastorno formal del pensamiento								
26	Delirante: Un patrón de lenguaje en el cual las ideas se combinan con otras ideas que están o no relacionadas.	0	1	2	3	4	5	U
27	Tangencial: El paciente responde a una pregunta de una forma no precisa o irrelevante.	0	1	2	3	4	5	U
28	Incoherente: Un patrón de lenguaje que siempre es incomprensible	0	1	2	3	4	5	U
29	Ilógico: Un patrón de lenguaje en el cual las conclusiones alcanzadas no tienen ninguna lógica.	0	1	2	3	4	5	U
30	Circunstancialidad: Un patrón de lenguaje el cual es muy indirecto y se tarda en llegar a la idea principal.	0	1	2	3	4	5	U
31	Presión para hablar: El lenguaje del paciente es rápido y difícil de interrumpir, la cantidad de lenguaje producido es mayor que el se considera como normal.	0	1	2	3	4	5	U
32	Distractibilidad en el lenguaje: El paciente es distraído por casi cualquier estímulo lo cual interrumpe el flujo de la conversación.	0	1	2	3	4	5	U
33	Clanging: Un patrón de lenguaje en el cual los sonidos de las palabras más que su significado manejan la conversación	0	1	2	3	4	5	U
34	Puntaje Global del trastorno del pensamiento: La frecuencia de este puntaje debe reflejar la frecuencia de anormalidad y grado que éste afecta la habilidad del paciente para comunicarse.	0	1	2	3	4	5	U

CODIGOS DEL SAPS

0 = No /no del todo
1 = Cuestionable
2 = Medio

3 = Moderado
4 = Marcado
5 = Severo

U = Desconocido /
No evaluable /
No evaluado

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

**ESCALA DE SINTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA LA ESQUIZOFRENIA
PANSS**

Nombre del paciente _____ Fecha: _____

Instrucciones: Marque con un círculo la evaluación apropiada para cada ítem de la entrevista clínica que se especifica a continuación. Consulte el manual de evaluación para las definiciones de los ítems, la descripción de los puntos concretos y el procedimiento para la puntuación.

1 = ausente; 2 = mínimo; 3 = leve; 4 = moderado; 5 = moderadamente severo; 6 = severo; 7 = extremo.

1) SUBESCALA POSITIVA

P1	Delirios	1	2	3	4	5	6	7
P3	Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
P6	Susplicacia/persecución	1	2	3	4	5	6	7
N7	Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
G1	Preocupación Somática	1	2	3	4	5	6	7
G9	Contenidos de pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
G12	Falta de juicio y discernimiento	1	2	3	4	5	6	7

2) SUBESCALA NEGATIVA

N1	Afecto adormecido o embotado	1	2	3	4	5	6	7
N2	Retirada emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3	Empatía limitada	1	2	3	4	5	6	7
N4	Retirada social apática/pasiva	1	2	3	4	5	6	7
N6	Dificultad para la conversación fluida	1	2	3	4	5	6	7
G7	Retraso motor	1	2	3	4	5	6	7
G16	Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7

3) SUBESCALA COGNITIVA

P2	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
N5	Dificultad para pensar en abstracto	1	2	3	4	5	6	7
G5	Manerismo y actitud postural	1	2	3	4	5	6	7
G11	Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
G13	Alteración de la voluntad	1	2	3	4	5	6	7
G15	Preocupación	1	2	3	4	5	6	7
G10	Desorientación	1	2	3	4	5	6	7

4) SUBESCALA DE EXCITABILIDAD

P4	Excitación	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
G8	Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7
G14	Deficiente control de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7

5) SUBESCALA DE ANSIEDAD/DEPRESION

G2	Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
G3	Sentimiento de culpabilidad	1	2	3	4	5	6	7
G4	Tensión	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depresión	1	2	3	4	5	6	7

ESCALA

Positiva
Negativa
Cognitiva
Excitabilidad
Ansiedad/Depresión
TOTAL

TOTAL

PERCENTIL

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

ESCALA DE AJUSTE PREMÓRBIDO

HOJA DE CALIFICACIÓN

NOMBRE _____ **FECHA** _____

EVALUADOR _____ **No.** _____

	Puntaje Obtenido	Puntaje Posible	Subtotal
Infancia	(_____)	(_____)	(_____)
Adolescencia Temprana	(_____)	(_____)	(_____)
Adolescencia Tardía	(_____)	(_____)	(_____)
Edad Adulta *	(_____)	(_____)	(_____)
General	(_____)	(_____)	(_____)
Total		(_____) / (_____)	= (_____)

*El puntaje obtenido se divide entre 15 si el paciente se codificó en el inciso (a) del área socio-sexual.

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

ESCALA DE AGRESIÓN EXPLÍCITA

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nombre del paciente: _____ Nombre del evaluador: _____

Sexo: Masculino ()

Fecha: ____/____/____ (día/mes/año)

Femenino ()

COMPORTAMIENTO AGRESIVO (chechar todo lo que ocurra).

Agresión verbal.

- 0 Sin agresión verbal
- 1 Hace mucho ruido, grita con enojo
- 2 Grita con insultos personales leves: por ejemplo: "Eres un estúpido".
- 3 Maldice repetidamente, usa un lenguaje antisonante cuando se enoja, hace moderadas amenazas a otros o a el mismo
- 4 Hace claras amenazas de violencia hacia otros o hacia el mismo ("Te voy a matar") o pide ayuda para controlarse

Agresión física en contra de él mismo

- 0 Sin agresión física contra si mismo
- 1 Se pica o se araña la piel, se golpea, se jala el cabello (sin ningun o con solamente un mínimo de daño)
- 2 Se golpea la cabeza, golpea los puños contra objetos, se avienta al suelo/contra objetos (se lastima sin daños serios)
- 3 Pequeñas cortaduras o raspaduras, quemadas menores
- 4 Se mutila el mismo, se causa cortadas profundas, mordeduras que sangran, daños internos, fracturas, pérdida de conciencia, pérdida de dientes.

Agresión física contra objetos.

- 0 Sin agresión física contra objetos
- 1 Da portazos, desparrama la ropa, hace tiraderos
- 2 Avienta objetos, pateo muebles sin romperlos, pinta las paredes.
- 3 Rompe objetos, quiebra ventanas
- 4 Prende fuego, avienta objetos peligrosamente

Agresión física contra otras personas.

- 0 Sin agresión física contra otras personas
- 1 Hace gestos amenazadores, gira en torno a personas, jalneos a la ropa.
- 2 Golpea, pateo, empuja o jala el cabello (sin ningún daño a los demás)
- 3 Ataca a los demás causando daños de leve a moderada consideración (raspaduras, hematomas, torceduras)
- 4 Ataca a los demás causando severo daño físico (huesos rotos, profundas laceraciones, daños internos).

Intervenciones (marque la más severa).

- 0 No exhibe conductas agresivas
- 1 Ninguna, se tranquiliza solo
- 2 Entrevista con el paciente
- 3 Vigilancia estrecha
- 4 Contener al paciente
- 5 Medicación inmediata vía oral
- 6 Medicación inmediata con inyecciones
- 7 Aislamiento sin reclusión
- 8 Reclusión
- 9 Uso de limitaciones
- 10 Los daños requieren tratamiento médico inmediato para el paciente
- 11 Los daños requieren tratamiento para otras personas

Puntuación Total: _____

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

Escala de Intencionalidad Suicida

Nombre: _____

Instrucciones:

Por favor evalúe la situación del paciente y califique encerrando en un círculo el número que antecede a la frase que usted considere adecuada para el caso.

1.- Aislamiento
(0) Alguien estaba presente cuando intentó suicidarse. (1) Alguien estaba cerca o en contacto (vg., por teléfono). (2) Nadie estaba cerca o en contacto.
2.- Tiempo
() No aplica (0) Hizo planes de tal manera que hubiera tiempo de que alguien lo descubriera y evitara la consumación del acto. (1) Programado de manera que la intervención no era probable. (2) Programado de manera que la intervención era altamente improbable.
3.- Tomó alguna precaución para evitar ser descubierto y se pudiera evitar la consumación del intento
(0) No se tomó ninguna precaución (1) Precaución pasiva tal como evitar a otros, pero no hacer nada para prevenir la intervención (2) Precaución activa (vg., puerta cerrada con llave).
4.- Actuación para obtener ayuda durante/después del intento
() No aplica (0) Notificó a un ayudante potencial sobre el intento (1) Contactó pero no notificó específicamente a un ayudante potencial sobre el intento. (2) No contactó o notificó a un ayudante potencial
5.- Actos finales en la anticipación de la muerte
() No aplica (1) El paciente pensó como hacer (o hizo) algún arreglo anticipado a la muerte. (2) Hizo planes definitivos (vg., cambios en el testamento, dar regalos, comprar un seguro).
6.- Grado de planeación del intento suicida
(0) Ninguna planeación. (1) Preparación mínima o moderada. (2) Preparación extensiva.
7.- Nota sobre el suicidio
(0) Ausencia de nota (1) Escribió una nota, pero la rompió o pensó en hacer una nota. (2) Presencia de la nota.
8.- Comunicación abierta sobre el intento antes del acto
(0) Ninguna. (1) Comunicación equívoca (2) Comunicación no equívoca (vg., clara, definitiva).
9.- Propósito del intento
(0) Principalmente cambiar o manipular el ambiente. (1) Componentes de "0" y "2". (2) Principalmente para remover el self del medio ambiente.
10.- Expectativas con relación a la fatalidad del acto
(0) El paciente pensó que la muerte era improbable o no pensó acerca de eso. (1) El paciente pensó que la muerte era posible pero no probable. (2) El paciente pensó que la muerte era probable y certera.

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

11.- Métodos de mortalidad (letalidad)
(0) El paciente hizo menos de lo que consideró sería necesario (vg., Tomó menos pastillas de las que consideró que eran necesarias para morir). (1) El paciente no estaba seguro (vg.- consideró que la dosis que tomó podía ser mortal). (2) Acto excedido o igualado a lo que el paciente consideró que sería mortal (vg.- tomó suficiente cantidad o una dosis mayor de lo que consideró necesario para quitarse la vida).
12.- Seriedad del intento
(0) El paciente no consideró que el acto fuera un intento serio para dar fin a su vida. (1) El paciente no estaba seguro sobre si el acto era un serio intento para dar fin a su vida. (2) El paciente consideró que el acto fue un intento serio para dar fin a su vida.
13.- Ambivalencia hacia el vivir
(0) El paciente no quería morir. (1) Al paciente no le importó si vivía o moría. (2) El paciente deseaba morir.
14.- Concepción de reversibilidad
(0) El paciente pensó que la muerte sería improbable si él recibía atención médica (1) El paciente no estaba seguro sobre si la muerte podría ser evitada por atención médica (2) El paciente estaba seguro que moriría aunque recibiera atención médica
15.- Grado de premeditación
(0) Ninguno – impulsivo. (1) Suicidio contemplado por tres horas o menos antes del intento. (2) Suicidio contemplado por más de tres horas antes del intento.
16.- Reacción al intento
(0) Estaba arrepentido de haber intentado suicidarse. (1) Acepta tanto el intento como el hecho de que aún está vivo. (2) Se apena de estar vivo.
17.- Visualización de la muerte.
(0) Visto como vida-después-muerte o reunión con descendientes. (1) Visto como un sueño u oscuridad. (2) Que aún cuando termina, no visualizó o pensó acerca de esto.
18.- Número de intentos previos
(0) Ninguno (1) Uno o dos (2) Tres o cuatro
19.- Consumo de alcohol durante el intento.
(<input type="checkbox"/>) No aplica (1) El paciente ingirió suficiente alcohol de manera que estaba confundido y no sabía lo que estaba haciendo en el momento del intento (2) El alcohol fue tomado para potencializar el efecto de los fármacos consumidos o de otros métodos usados
20.- Consumo de drogas durante el intento
(<input type="checkbox"/>) No aplica (1) El paciente estaba bajo efectos de una droga; así que no supo lo que estaba haciendo en el momento del intento o no estaba consciente de todas las implicaciones del intento (2) Lo droga fue usada para liberar al paciente de inhibiciones para poder realizar el intento. (3) La droga fue utilizada para potencializar y suplementar el método usado.

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

Escala de Impulsividad de Plutchik

Nombre: _____

Conteste las siguientes preguntas de acuerdo a la forma en que se ha sentido en el último mes.

		Nunca	Algunas Veces	Frecuentemente	Muy Frecuentemente
1	¿Le resulta difícil esperar en una fila?	0	1	2	3
2	¿Hace cosas sin pensarlas?	0	1	2	3
3	¿Gasta dinero impulsivamente?	0	1	2	3
4	¿Usted planea con anticipación?	0	1	2	3
5	¿Pierde fácilmente los estribos?	0	1	2	3
6	¿Le resulta fácil concentrarse?	0	1	2	3
7	¿Le resulta difícil controlar sus impulsos sexuales?	0	1	2	3
8	¿Dice lo primero que le viene a la mente?	0	1	2	3
9	¿Usted come aunque no tenga hambre?	0	1	2	3
10	¿Es usted impulsivo?	0	1	2	3
11	¿Termina las cosas que empieza?	0	1	2	3
12	¿Le resulta difícil controlar sus emociones?	0	1	2	3
13	¿Se distrae con facilidad?	0	1	2	3
14	¿Encuentra difícil permanecer quieto mientras está sentado?	0	1	2	3
15	¿Es usted precavido?	0	1	2	3

Autocontrol: _____
(1,3,5,10,12,14)

Planeación: _____
(4,6,11,15)

Conductas fisiológicas: _____
(7,9)

Actuación espontánea: _____
(2,8,13)

Total: _____

**Abordaje clínico y genético del intento suicida en el paciente con esquizofrenia:
Asociación entre la agresión, la impulsividad y el gen SLC6A4**

Escala de Agresión Impulsiva/Premeditada (IPAS)

Nombre del sujeto: _____ **Fecha:** _____

Cuando uno se frustra, se enfada o esta con rabia, puede expresar ese enojo de formas muy variadas. Considerando los hechos agresivos (entendidos como “golpear físicamente y/o insultar verbalmente a otra persona o romper/tirar objetos a causa del enfado que sentía en ese momento) que hizo durante los últimos seis meses, conteste a las siguientes preguntas según su grado de identificación con ellas.

		Se identifica mucho	Se identifica un poco	Neutral	No se identifica mucho	No se identifica para nada
1	Yo planeé cuándo y dónde expresar mi enojo.	5	4	3	2	1
2	Sentí que el arrebato estaba justificado	5	4	3	2	1
3	Cuando me puse furioso, reaccioné sin pensar	5	4	3	2	1
4	Suelo tener remordimientos después de cometer hechos agresivos	5	4	3	2	1
5	Durante el hecho agresivo, me sentía en control de mí mismo/a.	5	4	3	2	1
6	Siento que mis acciones eran necesarias para obtener lo que quería al momento de cometer el hecho agresivo.	5	4	3	2	1
7	No recuerdo bien los detalles de los incidentes agresivos.	5	4	3	2	1
8	Antes de cometer los actos agresivos comprendí sus consecuencias	5	4	3	2	1
9	Siento que durante el hecho agresivo perdí el dominio de mí mismo	5	4	3	2	1
10	A veces retrasaba el acto agresivo y lo dejaba para después.	5	4	3	2	1
11	Me sentí presionado/a por otras personas a hacer los actos agresivos	5	4	3	2	1
12	Yo quería que algunos de los incidentes sucedieran	5	4	3	2	1
13	Siento que se me fue la mano durante algunos de los incidentes	5	4	3	2	1
14	Pienso que la otra persona merecía lo que le pasó durante algunos de los actos agresivos	5	4	3	2	1
15	Me puse nervioso/a o trastornado/a antes de cometer los hechos	5	4	3	2	1
16	Los hechos agresivos me permitieron tener poder sobre otros o mejorar mi estatus social.	5	4	3	2	1
17	Estaba bajo la influencia de alcohol o de otros narcóticos mientras cometí los actos	5	4	3	2	1
18	Yo conocía a la mayoría de las personas envueltas en los incidentes	5	4	3	2	1
19	Durante los hechos me preocupaba por mi seguridad personal	5	4	3	2	1
20	Algunos de los actos agresivos los hice por venganza	5	4	3	2	1
21	Pienso que durante los últimos seis meses he sido más agresivo que la mayoría de la gente	5	4	3	2	1
22	Me sentía confundido durante los actos agresivos	5	4	3	2	1
23	Antes de que ocurrieran los incidentes, sabía que iban a suceder.	5	4	3	2	1
24	Mi conducta fue excesiva y desproporcionada a la provocación	5	4	3	2	1
25	Mis arrebatos solían dirigirse a una persona específica	5	4	3	2	1
26	Yo considero que los actos agresivos fueron impulsivos	5	4	3	2	1
27	El día del incidente estaba de mal humor	5	4	3	2	1
28	Los actos fueron un “alivio” y me sentí mejor después de cometerlos	5	4	3	2	1
29	Me alegro de que hayan ocurrido algunos de los incidentes	5	4	3	2	1
30	Antes de los incidentes agresivos, cualquier cosa me podía haber hecho perder el control	5	4	3	2	1