

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”



TESIS:

Marcadores biológicos asociados a riesgo suicida

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:

Pavel Eden Arenas Castañeda

TUTOR:

Dr. Emmanuel Isaías Sarmiento Hernández

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2016



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL "DR. JUAN N. NAVARRO"



TESIS:

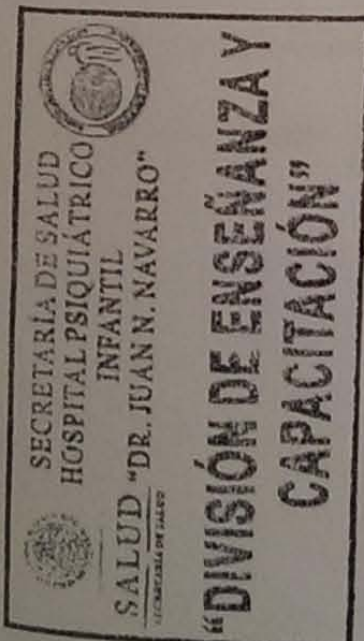
Marcadores biológicos asociados a riesgo suicida

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:

Pavel Eden Arenas Castañeda

TUTOR:

Dr. Emmanuel Isaías Sarmiento Hernández



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2016

HOJA DE DATOS

Nombre del alumno autor del trabajo de tesis:

Pavel Eden Arenas Castañeda

Correo electrónico: pavel117@hotmail.com

Nombre del tutor (a):

Dr. Emmanuel Isaías Sarmiento Hernández

Correo electrónico: emmanuelarmiento@gmail.com

Asesores Externos:

Dr. José Humberto Nicolini Sánchez

Correo electrónico: hnicolini@inmegen.gob.mx

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

Correo electrónico: genis76@yahoo.com

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue identificar polimorfismos genéticos asociados a suicidio como parte del abordaje multidisciplinario. Específicamente se propuso obtener las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) rs6295 y rs1423691 del gen de serotonina *5HTR1A* en pacientes valorados en el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro por intento suicida. Determinar la relación entre los puntajes obtenidos en la escala de Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida y los genotipos de los polimorfismos rs6295 y rs1423691 del gen *5HTR1A*, identificar factores de riesgo

Se identificaron las tres variantes del genotipo rs1423691 gen *5HTR1A* y se determinó la frecuencia de cada una de ellas en los pacientes con riesgo suicida; el 47% (n=14) de ellos presentaron el genotipo C/T. El 40% (n=12) el genotipo C/C y el 13% (n=4) el genotipo T/T. En análisis entre los casos y los controles se realizó con proporción de 3 a 1y pudimos observar genotipos de riesgo tales como la variante T/T del genotipo rs1423691 (OR=4.8, $X^2= 6.56$, $p=0.0104$) y el C/C del genotipo rs6295 (OR=5.042, $X^2=6.81$, $p=0.0090$).

La presencia de puntajes de severidad valorados con la escala C-SSRS, en particular la intensidad de la ideación suicida, el antecedente de intentos suicidas previos, de autolesiones no suicidas y el grado de letalidad potencial mostraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que presentaron el polimorfismo rs 6295C/G con respecto a las otras dos variantes.

Los datos obtenidos nos confirman que la relación entre conducta suicida y la frecuencia de polimorfismos es susceptible de medición, sin embargo, el presente estudio se llevó a cabo con una muestra reducida de pacientes, por lo que es necesario ampliar la cantidad de sujetos de estudio con la finalidad de realizar un análisis estadístico de mayor poder.

Palabras clave: suicidio, polimorfismo, intento suicida, genética.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO.....	1
Epidemiología	1
Estadística internacional.....	1
Estadística en México.....	2
Abordaje del paciente con conductas suicidas	5
Evaluación psiquiátrica	5
Evaluación de los pensamientos, planes y conductas suicidas.....	5
Estimación del riesgo suicida.....	6
Factores de riesgo psiquiátricos	7
Factores de riesgo médicos.....	8
Factores de riesgo familiares y genéticos.....	8
Factores de riesgo sociales	9
Instrumentos de medición del riesgo suicida	9
Escala de medición	9
Biomarcadores en la valoración del riesgo suicida	10
Acercamiento neurobiológico.....	12
Genética y enfermedad.....	13
Contribución genética al riesgo suicida.....	13
Estudios genéticos.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	18

General	18
Específicos:.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS	18
Tipo de diseño	18
Muestra	19
Criterios de inclusión.....	19
Criterios de exclusión.....	19
Criterios de eliminación.....	19
Variables	19
Procedimiento	20
Instrumentos de medición	21
Instrumentos de medición (escalas).....	21
Escala de Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS)	21
Escala de Agresividad Explícita.....	22
EIP: Escala de Impulsividad de Plutchik.....	22
MINI Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica (MINI KID)	22
Análisis estadístico.....	23
Factibilidad.....	23
Consideraciones éticas	23
RESULTADOS	24
Características sociodemográficas de la muestra.....	24
Edad y género	24
Estado civil.....	24
Características clínicas de la muestra.....	24

Análisis estadístico.....	25
Frecuencias de genotipos.....	26
Análisis de casos y controles.....	27
Polimorfismos y diagnóstico MINI KID	28
Genotipos y escala Columbia para valorar la seriedad de la ideación suicida	30
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES.....	35
RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	43

INTRODUCCIÓN

El suicidio en se encuentra en aumento en muchas áreas geográficas de la república mexicana, de acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS) es la tercera causa de muerte más frecuente entre 15 a 24 años de edad, y la sexta causa de muerte para aquellos de entre 5 a 14 años de edad.

Hasta el momento se considera a la evaluación psiquiátrica como el método esencial para el abordaje de pacientes suicidas, sin embargo no siempre es posible llevarlo a cabo por lo que es necesario desarrollar mecanismos que faciliten el abordaje de estos pacientes en distintos niveles de atención en salud.

Debido a lo expresado previamente la intención de este estudio fue identificar polimorfismos genéticos asociados a suicidio como parte del abordaje multidisciplinario, ya que es un fenómeno complejo que involucra factores biológicos, medioambientales e incluso la presencia de enfermedades psiquiátricas.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

Estadística internacional

Aproximadamente 1 millón de personas al año mueren por suicidio⁴. En la actualidad el suicidio ocupa el séptimo de lugar de causa de muerte en alrededor del mundo⁶.

En los Estados Unidos, el suicidio ocasiona el 1.3 del total de las muertes por año. Se ha informado que por cada persona que consuma un suicidio de 8 a 10 personas llevan a cabo un intento suicida y la persona que consuma el suicidio llevo a cabo de 8 a 25 intentos suicidas⁵.

Existen diferencias estadísticas con respecto a la edad, género y raza; se calcula que se consuma el suicidio 4 veces más frecuente en hombres con respecto a mujeres⁵.

Se ha determinado que hasta un 75 % de las personas que cometieron suicidio tuvieron contacto en el primer nivel de atención y solo un 25% de las personas que cometieron suicidio tuvieron contacto con servicios de atención psiquiátrica. A pesar de ello no existe información si el aumento en el tamizaje de suicidio en el primer nivel de atención disminuya el suicidio consumado⁷.

Los pensamientos suicidas y el comportamiento suicida, son motivos graves y frecuentes de atención en las unidades de urgencias psiquiátricas.³ Se estima que la cifra de intentos suicidas no letales tiene una frecuencia de 10 a 40 veces mayor con respecto a cada suicidio consumado⁴.

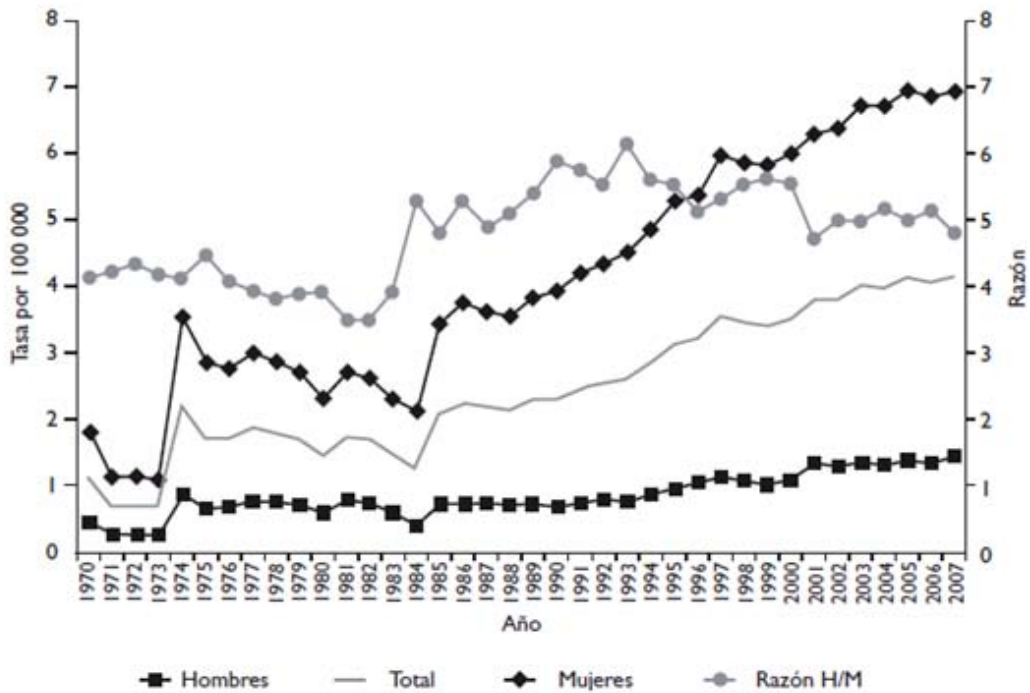
Estadística en México

La situación en México ha tenido variaciones importantes; en un estudio epidemiológico que abarca de 1970 a 1994, se indicaba que en 1970 hubieron 554 defunciones por suicidio en toda la república mexicana, lo que correspondía a una tasa de 1.13 suicidios por cada 100,000 habitantes, para 1994 se reportó una tasa de 2.89 por cada 100,000 habitantes³⁹.

El reporte del INEGI del 2005 indica que ocurrieron 3553 muertes por suicidio en la república mexicana, siendo el método más frecuente la estrangulación, mayoritariamente en hombres entre 15 y 24 años⁸.

En el 2007 las estadísticas informaron de 4388 muertes por suicidio lo que corresponde a una tasa de 4.12 por cada cien mil habitantes y un incremento del 275% de suicidios con respecto a 1970³⁹.

Gráfica 1. Evolución de las tasas de mortalidad en la República mexicana 1970-2007



Los reportes recientes sobre suicidio en México muestran que se ubica dentro de las primeras causas de muerte en nuestro país, llegando a ser la tercera causa en la población de 15 a 24 años de edad, como se muestra en la siguiente figura³⁹.

Tabla 1. Suicidio como una de las principales causas de muerte en México 2007

Grupo de edad	n	% hombres	Tasa	Lugar entre las causas de mortalidad
< 15	138	60.9	0.43	5
15 a 19	522	73.2	4.98	3
20 a 24	687	80.5	7.13	3
25 a 29	587	84.0	6.60	4
30 a 34	551	85.3	6.52	5
35 a 39	419	85.9	5.41	7
40 a 44	345	82.3	5.09	10
45 a 49	278	82.0	4.90	16
50 a 54	213	82.6	4.76	22
55 a 59	130	88.5	3.76	30
60 a 64	115	87.0	4.27	32
65 a 69	124	92.7	6.02	33
70 a 74	104	90.4	6.91	41
75 a 79	69	84.1	6.71	43
80 a 84	45	100.0	7.04	44
85 y mas	36	91.7	6.59	49

Se ha reportado que en nuestro país el 4.26 % de la población tuvo algún intento suicida antes de los 29 años, según la encuesta nacional de adicciones³⁹. Y hay una estrecha relación con lo reportado a nivel internacional como se muestra en el siguiente mapa.

Figura 1. Distribución a nivel mundial de las tasas de suicidio



Abordaje del paciente con conductas suicidas

Evaluación psiquiátrica

La evaluación psiquiátrica es el método esencial para el abordaje de pacientes suicidas, sin embargo no siempre es posible llevarlo a cabo por diversas causas⁹.

Diversas investigaciones han llevado a la conclusión de que el abordaje de pacientes suicidas en el primer nivel de atención es primordial; en un revisión que incluyó 40 artículos se encontró que más del 75 % de personas que cometieron suicidio recibieron atención en servicios de primer nivel en un lapso de un año antes de haber fallecido y solo el 25 % recibieron atención en servicios de atención mental¹⁰.

A pesar de dichas observaciones, los esfuerzos que se han realizado en la detección de pacientes con riesgo suicida en el primer nivel de atención no han revelado disminución en la incidencia del suicidio¹⁰.

Evaluación de los pensamientos, planes y conductas suicidas

La evaluación psiquiátrica de pacientes con riesgo debe contemplar diversos aspectos que se mencionan a continuación⁹.

- a) Evaluación de la suicidabilidad al momento de la valoración
 - a. Pensamientos suicidas o de autoagresión, planes, conductas o intentos suicidas.
 - b. Métodos específicos para llevar a cabo el suicidio; valorar su letalidad y la expectativa que el paciente tiene de la letalidad así como la disponibilidad del método mencionado.
 - c. Descartar si hay presencia de desesperanza, impulsividad, anhedonia, crisis de ansiedad o ansiedad generalizada.
 - d. Razones para vivir y planeación a futuro.
 - e. Consumo de alcohol u otras sustancias.
 - f. Planes o intención de dañar a terceras personas.

- b) Descartar la presencia de enfermedad psiquiátrica.
 - a. Investigar signos y síntomas de enfermedades psiquiátricas con particular atención en trastornos depresivos, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad.
 - b. Antecedentes de diagnósticos psiquiátricos incluyendo tratamiento, inicio, evolución, hospitalizaciones psiquiátricas.
- c) Antecedentes
 - a. Intentos suicidas previos ya sea fallidos o abortados.
 - b. Conductas de riesgo.
 - c. Enfermedades médicas, tratamientos, cirugías u hospitalizaciones.
 - d. Historia familiar de enfermedades psiquiátricas, abuso de sustancias, intentos suicidas o suicidios.
- d) Situación psicosocial actual
 - a. Estresores psicosociales crónicos o agudos como pérdidas personales, dificultades económicas, abusos físicos o sexuales.
 - b. Funcionamiento laboral; evaluar la situación de vida actual.
 - c. Presencia de soporte familiar o social.
 - d. Situación familiar.
- e) Fortalezas y vulnerabilidades personales
 - a. Capacidades de afrontamiento.
 - b. Rasgos de personalidad.
 - c. Respuestas previas a estresores.
 - d. Capacidad de tolerancia al sufrimiento psicológico y forma de satisfacer necesidades psicológicas.

Estimación del riesgo suicida

A pesar de que las ideas suicidas y los intentos suicidas previos se asocian a un incremento de suicidio consumado, un porcentaje importante de estos pacientes no lo consumarán¹¹.

Las estadísticas reportadas en los Estados Unidos reportan que aproximadamente un 0.7 % de la población en general han tenido algún intento

suicida y el 5.6% han presentado ideas suicidas. Asimismo, se reporta que el suicidio ocurre en 10.0 personas por cada 100,000, lo que representa el 0.0107 % de la población general por año¹¹.

Esta situación estadística hace que sea imposible predecir el suicidio únicamente con base a los factores de riesgo actualmente conocidos¹¹.

Los factores de riesgo identificados que se asocian con mayor importancia al riesgo suicida son¹¹;

- Presencia de enfermedad psiquiátrica.
- Sintomatología psiquiátrica como desesperanza, ansiedad, insomnio agitación e ideación suicida.
- Estresores psicosociales.
- Enfermedades médicas.

Factores de riesgo psiquiátricos

Es necesario describir lo observado hasta el momento ya que la presencia de alguna enfermedad psiquiátrica se relaciona con más del 90% de los suicidios en todo el mundo y de estos, los trastorno afectivos (depresión mayor y trastorno bipolar) están involucrados en el 50%, el abusos de alcohol o sustancias con el 25%, la psicosis con el 10 % y los trastornos de personalidad con el 10%¹².

Así que se, se puede predecir que más del 15 % de los pacientes con alguno de los trastornos afectivos mencionados consumará el suicidio, lo que representa un riesgo 30 veces mayor que la población en general¹².

En un seguimiento que se realizó a 1000 pacientes con trastorno afectivos durante 10 años, observaron que los pacientes que cometieron suicidio durante el primer año de seguimiento presentaban además, insomnio global, anhedonia, dificultad para la concentración, agitación psicomotriz, abuso de alcohol ansiedad y ataques de pánico. La ideación suicida, la desesperanza y los intentos suicidas previos se observaron con mayor frecuencia en pacientes que llevaron a cabo el suicidio después del año de seguimiento¹³.

Con lo que respecta al consumo de alcohol y sustancias, las observaciones indican que el riesgo es particularmente importante después de 9 años de la aparición de la adicción y el mayor porcentaje de personas que cometieron suicidio presentaban además algún trastorno afectivo. 20% de las personas que consumaron el suicidio se encontraban intoxicadas¹⁴.

Se estima que el 10 % de los pacientes con esquizofrenia cometerán suicidio principalmente en los periodos de mejoría sintomática de la esquizofrenia o en periodos de presión. Parece ser más alto el riesgo en hombres jóvenes recientemente diagnosticados, que en pacientes crónicos con múltiples recaídas, la presencia de acatisia o si existe la presencia alucinaciones imperativas de autoagresión que generan cambios conductuales.¹⁵

Entre el 4 y 10 % de los pacientes con trastorno límite de la personalidad y el 5% de pacientes con trastorno disocial de la personalidad consuman el suicidio, principalmente si existe algún trastorno afectivo asociado¹⁶.

Factores de riesgo médicos

Se ha documentado suficiente sobre el riesgo incrementado en el suicidio asociado a diversas enfermedades médicas, principalmente aquellas de naturaleza crónica o que son de gravedad¹⁷.

Se estima que entre el 35 al 40 % de los suicidios consumados están asociados a alguna enfermedad médica¹⁷.

Estas enfermedades incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el cáncer, traumatismo craneoencefálico, epilepsia, esclerosis múltiples, corea de Huntington, síndromes cerebrales, lesiones de la médula espinal, hipertensión, enfermedades cardiopulmonares, ulcera péptica insuficiencia renal crónica, enfermedad de Cushing, artritis reumatoide, y porfiria¹⁷.

Factores de riesgo familiares y genéticos

Los antecedentes familiares de suicidio o enfermedad psiquiátrica tienen un impacto importante en el incremento del riesgo suicida. Entre el 7 y 14 % de los

pacientes con intentos suicidas tienen antecedentes familiares¹⁸. Existe evidencia que las tasas de suicidio son mayores en gemelos homocigóticos¹⁸.

Factores de riesgo sociales

El riesgo suicida se considera que es mayor en personas solteras, divorciadas, separadas, que se encuentran aisladas socialmente, desempleadas o que han sufrido pérdidas significativas recientes¹².

A pesar de que se ha encontrado evidencia de la influencia de múltiples factores en el incremento del riesgo suicida, aun no se cuenta con algún instrumento de medición que logre la detección con mayor claridad y de esta forma disminuir la incidencia del suicidio¹².

En América Latina también se han realizado estudios con la finalidad de cuantificar los factores de riesgo asociados al suicidio o intentos suicidas que no muestran como un factor de riesgo importante a los trastornos afectivos⁴⁰.

Instrumentos de medición del riesgo suicida

Escalas de medición

Se han desarrollado diversas escalas de valoración, ya sea auto aplicables o aplicadas por el clínico, que miden diversos aspectos como pensamientos suicidas, conductas suicidas o síntomas asociados. Han sido adecuadamente validadas y han tenido gran utilidad como instrumentos de investigación, sin embargo su aplicación clínica generalizada aun es cuestionable¹.

Pocas escalas han sido valoradas en estudios prospectivos y han mostrado tener un bajo poder predictivo del suicidio y tasas altas de falsos positivos¹.

- a) Escala para ideación suicida; consta de 19 items y es aplicada por el clínico. Se trata de una escala que cuantifica y evalúa la gravedad de los pensamientos suicidas, o grado de seriedad e intensidad con el que alguien está pensando en suicidarse. Se divide en cuatro secciones que recogen una serie de características relativas a la actitud hacia la vida/muerte;

pensamientos o deseos suicidas; plan de intento de suicidio y realización del intento planeado. En la última sección se examinan los intentos de suicidio previos¹⁹.

- b) Cuestionario de conducta suicida; es un instrumento autoaplicado que mide los pensamientos suicidas y las conductas suicidas. Consta de 14 ítems que valoran intentos suicidas, ideación suicida y actos suicidas¹.
- c) Inventario de razones para vivir; es un instrumento autoaplicado consta de 48 ítems diseñado para evaluar las razones para vivir. Se agrupa en 7 subescalas diferentes: supervivencia y afrontamiento, responsabilidad con la familia, preocupación por los hijos, miedo al suicidio, miedo a la desaprobación social y objeciones morales¹.
- d) Escala de desesperanza de Beck; es un instrumento autoaplicado, diseñado para evaluar, desde el punto de vista subjetivo, las expectativas negativas que una persona tiene sobre su futuro y su bienestar, así como su habilidad para salvar las dificultades y conseguir el éxito en su vida. Las puntuaciones obtenidas en desesperanza son un predictor útil de posible suicidio. Consta de 20 ítems a los que el individuo ha de responder verdadero o falso²⁰.
- e) Escala de ideación suicida de Beck; evalúa las características de la tentativa suicida (circunstancias que la produjo, actitud ante la vida y la muerte, pensamientos y conductas alrededor del episodio suicida, consumo de alcohol y otras circunstancias relacionadas. Es un instrumento heteroaplicado, consta de 20 ítems. Consta de 3 partes; una subjetiva, objetiva y otros aspectos²¹.

Biomarcadores en la valoración del riesgo suicida

Se han realizado diversas investigaciones con la finalidad de encontrar parámetros biológicos en pacientes con riesgo suicida que cursan con diversas enfermedades y a pesar de que se han encontrado resultados interesantes, aun no se ha logrado establecer parámetros fiables como auxiliares en el abordaje de pacientes con riesgo suicida¹.

Interleucinas

Se han reportado estudios que muestran alteraciones en las concentraciones de interleucina 2 en paciente que cursaron con intentos suicidas comparado con sujetos sanos, sin embargo no hay más reportes de estudios similares²².

Colesterol

Existen reportes epidemiológicos en los cuales se ha observado una relación entre la reducción del colesterol en plasma y un aumento de las tasas de mortalidad por suicidio, sin embargo los resultados tampoco se han replicado y no se ha logrado una explicación satisfactoria de porque las alteraciones del colesterol reflejarían un incremento en el riesgo de suicidio²³.

A partir de dichas observaciones se han postulado hipótesis en las que involucran al colesterol y el metabolismo de la serotonina y la dopamina²⁴.

Mono amino oxidasa

En un estudio longitudinal realizado en 1994, los investigadores observaron que existían niveles más bajos de monoamino oxidasa B (MAO B) en plaquetas de pacientes consumidores de alcohol e intentos suicidas²⁵.

Estudios posteriores identificaron que los genes que codifican para la MAO B estaban asociados al diagnóstico de dependencia a alcohol por lo que la especificidad del papel de la MAO B como marcador de riesgo suicida fue poco confiable²³.

Serotonina

Las monoaminas han sido objeto de diversos estudios para establecer parámetros relacionados con la depresión y el suicidio concluyendo que el comportamiento alterado de la serotonina es el que más se ha relacionado²⁶.

Existe suficiente evidencia e investigación acerca de las alteraciones neuroquímicas de la serotonina y su relación con diversas enfermedades neuropsiquiátricas tales como esquizofrenia, trastornos afectivos, trastornos de

ansiedad, etc. Asimismo, diversas investigaciones revelan su participación en la conducta agresiva y suicida²⁶.

Estas alteraciones serotoninérgicas se han observado a través de la detección de niveles bajos del metabolito 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cerebroespinal, también en los estudios realizados en plaquetas de víctimas de suicidio que mostraban alteraciones del receptor de serotonina 5-HT₂²⁷.

De acuerdo a la evidencia que existe hasta el momento, el funcionamiento de la serotonina tiene un papel primordial en la fisiopatología del suicidio por lo que es necesaria la investigación enfocada al comportamiento de la serotonina y las moléculas asociadas²⁶.

Acercamiento neurobiológico

El suicidio es un fenómeno complejo que involucra factores biológicos, medioambientales e incluso la presencia de enfermedades psiquiátricas.²

En la actualidad existe suficiente evidencia sobre la vulnerabilidad genética del suicidio que incluye;²

1. Alteraciones en la regulación de neurotransmisores; se ha investigado la participación de diversos neurotransmisores y receptores tales como dopamina, acetilcolina, receptores opioides, glutamato GABA, pero el receptor serotonina 5-HT_{1A} es el que más ampliamente se ha investigado y se sospecha, que tiene relación con la conducta violenta del suicidio.²

2. Reacciones a estrés anormales observadas en diversos niveles del eje hipotálamo-hipófisis- adrenal².

3. Metabolismo anormal de lípidos ya que se han observado alteraciones en niveles plasmáticos sobre todo de colesterol. Existe la teoría de que la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol está vinculada con la baja actividad serotoninérgica³.

Genética y enfermedad

En la actualidad existe una investigación intensa en el campo de la medicina molecular tales como los proyectos del genoma humano, la terapia genética, prevención de enfermedades genéticas por mencionar algunas.⁴⁹

Los cambios genéticos representan una gran proporción de los trastornos psiquiátricos y las variantes genéticas.⁴⁹

El primer acercamiento de la psiquiatría asociada a alteraciones moleculares y celulares que generan cambios a nivel genómico fue a través del “genotipo”. Esto ha permitido que se identifiquen centenares de “locis” en el genoma humano relacionados con trastornos psiquiátricos como el autismo y la esquizofrenia.⁴⁹

De acuerdo a lo anterior, la psiquiatría se enfrenta al reto de mejorar diagnósticos y tratamientos con base a los hallazgos moleculares, celulares y bioquímicos relacionados con una enfermedad.⁴⁹

Existen diversas estrategias para el análisis del ADN, una de ellas es el estudio de *polimorfismos*, los cuales son variaciones en la secuencia del ADN detectable en al menos el 1% de la población. Gran cantidad de los polimorfismos no tienen una consecuencia biológica, sin alterar el fenotipo.

Contribución genética al riesgo suicida

Se sabe con claridad que la conducta suicida está relacionada a diversos factores, uno de ellos que se ha investigado ampliamente y que se ha demostrado que guarda una relación estrecha con la predisposición genética. Desde la década de los 90's se han publicado diversos estudios en gemelos homocigóticos que demuestran que la tasa de intentos de suicidio es hasta de 17 veces mayor. Asimismo los estudios en adopciones han mostrado una frecuencia de intentos de suicidio de hasta 6 veces mayor en hermanos biológicos.^{41 42}

La heredabilidad del suicidio y de la conducta suicida se ha relacionado con dos factores; el riesgo de heredar algún trastorno psiquiátrico y el riesgo de heredar diversos rasgos de personalidad como agresividad e impulsividad.⁴¹

Estudios genéticos

De acuerdo a los hallazgos neurobiológicos asociados al suicidio, se sabe que las alteraciones en el funcionamiento del neurotransmisor serotonina están estrechamente relacionadas por lo que se ha buscado evidencia genética que lo sustente.⁴¹

Los principales estudios se basan en conocer el papel que juega el sistema serotoninérgico en la conducta suicida y esto ha sido posible gracias a que se logró aislar la molécula 5- hidroxitriptamina (5-HT) desde 1948⁴².

Triptofano Hidroxilasa (TPH): es la enzima que limita la biosíntesis de la serotonina. Existen dos isoformas, la TPH1 que se expresa en tejidos periféricos y es la que se ha estudiado ampliamente, sin embargo no se han logrado replicar los resultados que la relacionen con la conducta suicida. La isoforma TPH 2 se expresa en el sistema nervioso central, se localiza en el cromosoma 12q15 diversas investigaciones actuales se realizan con la finalidad de detectar polimorfismos y haplotipos cerca de esta región.^{41,42} Se han localizado dos polimorfismos como candidatos relacionados con la conducta suicida, localizados en el intrón 7; sustituyen a una adenosina por una citosina en el nucleótido 779 (A779C) y en el 218 (A218C)⁴². Sin embargo se requieren más estudios para replicar los resultados de acuerdo a lo que reporta en un meta análisis que revela que existe una asociación significativa en estos polimorfismos y la conducta suicida⁴³.

Transportador de serotonina (5-HTT). Esta molécula es sintetizada por el gen *SLC6A4*, localizado en el brazo largo del cromosoma 17⁴³. Solo un estudio ha reportado relación estrecha de polimorfismos de este gen con víctimas de suicidio⁴⁴. Otros estudios han identificado polimorfismos en este gen asociados a

trastornos de ansiedad, rasgos de personalidad y depresión pero no se ha demostrado relación con riesgo suicida.⁴¹

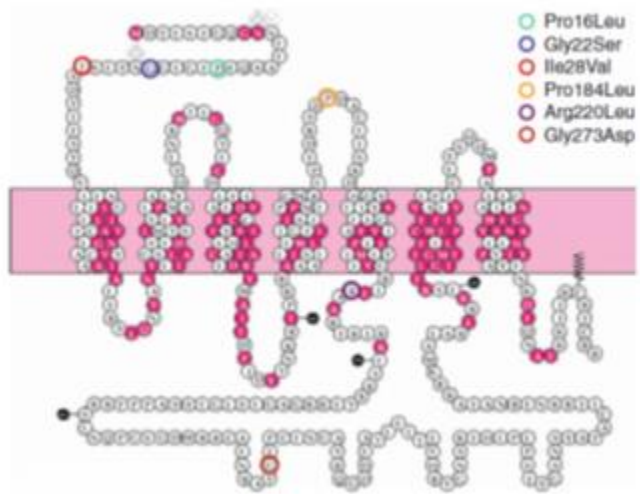
Receptores de serotonina. La familia de los receptores de serotonina es grande y se han investigado ampliamente, encontrando que se encuentran involucrados en diversos procesos, por ejemplo, se sugiere que la disfunción del receptor 5HT_{1A} interfiere en la progresión de la depresión mayor, ansiedad y suicidio⁴⁵.

- 5HT_{1A}: Este receptor está involucrado en el funcionamiento de la serotonina. Codifica al gen *HTR1A* localizado en el brazo largo del cromosoma 5⁴⁶, específicamente en la región 5q11.2-q13, la cual abarca 1269 pares de bases y codifica 422 aminoácidos. Este es uno de los genes más estudiados; se han identificado aproximadamente 10 polimorfismos de nucleótido simple (SNP), pero no todos han mostrado relevancia⁴⁸. Los tres SNP que ha mostrado asociación con conductas suicidas son el rs1423691, el rs878567 y el rs6295.⁴²

La variante funcional C-1019G (rs6295) en la región promotora de este gen ha sido ampliamente estudiada y se ha relacionado con trastornos psiquiátricos como ansiedad, depresión y suicidio.⁵⁰

Las primeras investigaciones acerca de las alteraciones en la expresión genética, se basan en las diferencias observadas en víctimas de suicidio a nivel de los núcleos del raquídeo⁴². SNP rs6295 que también se conoce como C1019G se ha asociado a conductas suicidas en personas con antecedentes de eventos traumáticos⁴⁷.

Figura 2. Polimorfismo del receptor 5HT1A



- 5HT1B. Este receptor tiene la función de autoreceptor a nivel presináptico y es codificado por el gen *HTR1B*, localizado en cromosoma 6. Se ha reportado evidencia del polimorfismo G861C y la presencia de trastorno obsesivo compulsivo. Algunos estudios que no se han logrado replicar han reportado relación de la conducta suicida y el polimorfismo G861C y C129T⁴².
- 5HT2A. Este receptor se encuentra a nivel post sináptico en el sistema límbico y regiones corticales. Las primeras investigaciones surgieron de lo observado en víctimas de suicidio; aumentó de la densidad de receptores 5HT2A en regiones corticales parietales. Este receptor es codificado por el cromosoma 13q14-q21 y se han identificado diversos polimorfismos sin embargo solo las variantes T102C y A1438G han mostrado resultados prometedores pero no concluyentes.⁴²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los SNP rs6295 y rs1423691 se presentan con mayor frecuencia en pacientes con intento suicida reciente en comparación con controles sin conductas suicidas?

¿Existe relación entre la presencia de los SNP previamente mencionados y los puntajes obtenidos en la escala Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS)?

JUSTIFICACIÓN

A pesar del progreso que ha habido en el campo de la prevención y tratamiento de la mayor parte de los trastornos psiquiátricos comunes, ha habido relativamente pocos cambios en cuanto a la creación de estrategias encaminadas a prevenir el acto suicida.

Evidencia reciente sugiere que el suicidio en gente joven se encuentra en aumento en muchas áreas geográficas incluido México, y actualmente de acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS) es la tercera causa de muerte más frecuente entre 15 a 24 años de edad, y la sexta causa de muerte para aquellos de entre 5 a 14 años de edad. Por otra parte el instituto nacional de estadística, geografía e informática (INEGI) reporto que en nuestro país el índice de suicidios se ha duplicado de un 3.3 en 1990 a un 6.7 en el 2008 con mayor impacto en la gente joven. Así tenemos que en los grupos de edad de 10 a 14 y de 15 a 19 años los índices de suicidio en 1990 fueron de 2.1 y 4.9 respectivamente, mientras que en el 2008 en los mismos grupos etarios se reportaron índices de suicidio de 13 y 11.8. Estas cifras tan alarmantes nos deben dar la pauta para entender y estudiar las bases tanto ambientales como genéticas de este complejo comportamiento.

Hasta nuestro conocimiento en México existen pocos estudios genéticos en adolescentes que tengan el antecedente de haber realizado algún intento suicida y menos aún, que lo correlacione con algún instrumento clinimétrico que valore dicho riesgo. Estos datos nos deben dar la pauta para buscar la posibilidad de identificar a grupos de alto riesgo de presentar comportamiento suicida.

A pesar de que actualmente existen varios instrumentos de medición para valorar los pensamientos suicidas, conductas suicidas o síntomas asociados, aun no

existen pruebas biológicas y/ genómicas que nos permitan diagnosticar con certeza o de predecir factor de riesgo de cometerlo, ya sea en población general o en familias con antecedentes y de esta manera reducir la morbi-mortalidad a través de programas de prevención y con la creación de tratamientos farmacológicos específicos.

HIPÓTESIS

Si el funcionamiento del sistema serotoninérgico está involucrado con la conducta suicida, entonces observaremos con mayor frecuencia los SNP rs6295 y rs1423691 gen *5HTR1A* en pacientes con intento suicida reciente en comparación con controles sin conductas suicidas.

OBJETIVOS

General

Establecer la asociación genética entre intento e ideación suicida en pacientes adolescentes valorados en el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro.

Específicos:

1. Obtener las frecuencias genotípicas y alélicas de los SNP rs6295 y rs1423691 del gen *5HTR1A* en pacientes valorados en el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro por intento suicida.
2. Determinar la relación entre los puntajes obtenidos en la escala de Columbia y los genotipos de los polimorfismos rs6295 y rs1423691 del gen *5HTR1A*.
3. Identificar factores de riesgo suicida de los pacientes valorados para caracterizar la cantidad de factores de riesgo suicida
5. Identificar diagnósticos psiquiátricos asociados con mayor frecuencia

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño

El estudio fue de tipo transversal, correlacional y de casos y controles.

Muestra

La muestra estuvo conformada de pacientes adolescentes que acudieron al Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” de la ciudad de México y que tuvieron el antecedente de intento suicida. El tamaño se determinó en base a lo referido por Sudman en 1976 sobre muestras regionales y nacionales en estudios de investigación médica.

Criterios de inclusión

- Adolescentes de 12 a 17 años con antecedente de intento suicida
- Ambos sexos.
- Que aceptaron participar en el estudio, con previa autorización por escrito de sus padres.

Criterios de exclusión

- Pacientes que se encontraban bajo intoxicación de alguna sustancia.
- Que cursaron con alguna condición médica que pusiera en riesgo su salud.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no completaron adecuadamente las escalas durante el estudio.
- Pacientes que decidieron retirarse del estudio.
- Pacientes quienes sus padres solicitaron no continuar en el estudio.

Variables

- A. Edad (12-17 años)
- B. Genero (masculino o femenino)
- C. Estado civil (soltero, casado, unión libre, divorciado)
- D. Ocupación (estudiante, trabajador, ninguna)
- E. Escolaridad (primaria, secundaria, bachillerato)
- F. Intentos suicidas previos (número de intentos suicidas previos)
- G. Diagnóstico psiquiátrico (si presenta o no con diagnóstico psiquiátrico)
- H. Consumo de sustancias (si consume o no drogas de abuso)

- I. Puntaje obtenido en la escala de valoración de riesgo suicida de Columbia

Procedimiento

Este estudio es derivado del protocolo titulado “Genética de la conducta suicida en adolescentes” a cargo del Dr. Emmanuel Sarmiento Hernández, se encuentra aprobado por el comité de ética del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” con registro II1/01/0512

- 1 El reclutamiento de pacientes se realizó de forma consecutiva por el investigador principal en los servicios de consulta externa, hospitalización y admisión continua del hospital psiquiátrico infantil Juan N. Navarro, en la búsqueda de pacientes con antecedente de intento suicida.
- 2 A los candidatos que pasaron el escrutinio inicial se les contactó a través de sus padres o tutores, y a ambos se les explico el objetivo del estudio.
- 3 A todos aquellos que aceptaron participar se les proporciono una hoja de consentimiento informado.
- 4 Una vez que el paciente y sus padres o tutores brindaron su consentimiento informado, se aplicaron las escalas clinimétricas. Las fuentes de información para el correcto llenado de cada uno de los instrumentos fueron los pacientes y sus familiares.
- 5 Para la extracción del ADN genómico se obtuvo una muestra de sangre (15 cc en tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante) de cada uno de los pacientes, una vez finalizada la evaluación clínica. La muestra se congeló a -20°C hasta su procesamiento.
- 6 Se extrajo el ADN a partir de los linfocitos mediante la técnica de Lahiri y colaboradores (Lahiri y Nurnberger 1991) modificada por nuestro grupo. Las muestras fueron disueltas en una concentración apropiada en buffer Tris-EDTA, almacenándose a -20° C.
- 7 Los polimorfismos fueron analizados mediante el análisis del DNA genómico amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa en un termociclador para Tiempo Real usando sondas Taqman prediseñadas para estos polimorfismos (PCR-TR) (Gonzales-Castro y cols., 2013).

Instrumentos de medición

Instrumentos de medición (escalas)

Escala de Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS)

Aporta información para clasificar la presencia de ideación o de conducta suicida, determina el grado de riesgo para la toma de decisiones clínicas. Consta de 4 sub-escalas;

- a. La primera valora a través de 5 preguntas la severidad de la ideación suicida. La pregunta 4 y 5 indican la presencia de ideación suicida y la posibilidad de presentar una conducta autolesiva.
- b. La segunda sub-escala valora la conducta suicida; consta de 5 preguntas que exploran las conductas suicidas y las autolesivas no suicidas durante los tres meses previos a la valoración y a lo largo de la vida.
- c. Sub-escala de intensidad de la ideación. Incluye 5 preguntas acerca de la frecuencia, la duración, el control, impedimentos y razones para la ideación suicida del ítem de mayor severidad obtenido en la sub-escala de ideación suicida. El puntaje total puede ser de 2 a 25, siendo el 25 de mayor riesgo.
- d. Sub-escala de letalidad de la conducta suicida. Valora el grado de lesión y la letalidad potencial. Consta de 2 ítems; el primero valora el grado de letalidad y lesiones a través de 6 enunciados que describen la gravedad del daño físico siendo 0 ausencia de daño físico y 5 muerte. El segundo valora la probabilidad con que la conducta suicida ocasione la muerte a través de 3 enunciados que describen el comportamiento autolesivo. 0 corresponde al comportamiento con poca probabilidad de lesión y 2 el comportamiento que puede ocasionar muerte a pesar de contar con atención médica.

Escala de Agresividad Explícita

Este instrumento fue diseñado para medir objetivamente la agresividad de los pacientes. La escala evalúa 4 modalidades de agresividad: verbal, física contra uno mismo, física contra objetos y física contra otras personas.

Cada ítem valora tanto la gravedad como la frecuencia. La puntuación de gravedad se realiza mediante una escala tipo Likert de 5 valores de intensidad; 1 se refiere a que no presenta ese tipo de agresividad y 5 se refiere a que la gravedad es extrema. La valoración de la frecuencia se realiza de forma abierta, indicando el número de veces que ha presentado en el mes previo las conductas correspondientes al nivel de gravedad.

El marco de referencia temporal queda a elección del evaluador, dependiendo de la frecuencia de actos violentos.

Es un instrumento heteroaplicado. Y fue realizado por S. C. Yudofsky, J.M.⁵¹

EIP: Escala de Impulsividad de Plutchik

Es una escala autoaplicada que consta de 15 ítems con la finalidad de evaluar conductas impulsivas. Cada ítem se refiere a la tendencia del paciente a hacer cosas sin pensar o de forma impulsiva.

- Capacidad para planificar (3 ítems).
- Control de los estados emocionales (3 ítems).
- Control de las conductas de comer, gastar dinero o mantener relaciones sexuales (3 ítems).
- Control de otras conductas (6 ítems).

Las respuestas se recogen en una escala de frecuencia que se puntúa de 0 a 3 (nunca, a veces, a menudo, casi siempre). La puntuación total se obtiene sumando todos los ítems. Esta puntuación puede oscilar entre 0 y 45.⁵²

MINI Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica (MINI KID)

- Es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10.

Tiene una puntuación de validez y confiabilidad aceptablemente alta, pero puede ser administrada en un período de tiempo mucho más breve que otros instrumentos diagnósticos. Puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento.

Análisis estadístico

Para la descripción de características clínicas y demográficas, se utilizaron porcentajes y medias.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los pacientes deprimidos con y sin antecedente de conducta autolesiva se utilizó la *Chi Cuadrada* y *t de student*. El nivel de significancia estadística se fijó con una $p \leq 0.05$.

Factibilidad

Para la realización del presente estudio se contó con las instalaciones y recursos necesarios para el reclutamiento y evaluación clínica y genómica de los pacientes.

Consideraciones éticas

El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (De Roy PG. Helsinki and the Declaration of Helsinki. World Med J 2004; 50/1:9-11).

La presente investigación es derivada del protocolo titulado "Genética de la conducta suicida en adolescentes" a cargo del Dr. Emmanuel Sarmiento Hernández, se encuentra aprobado por el comité de ética del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" con registro II1/01/0512.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (artículo 17) DOF:3 feb 1983 es investigación se considera en el nivel II, es decir, investigación con riesgo mínimo.

RESULTADOS

Características sociodemográficas de la muestra

Edad y género

Se capturaron a 30 pacientes que ingresaron a hospitalización por intento suicido, el 93% (n=28) fueron mujeres, el 7% fueron hombres (n=2). Los rangos de edad, 12 a 17 años; el 7% mujeres de 12 años (n=2), el 20% (n=6) tenían 17 años de edad.

El promedio de edades fue de 14.83. El 30% (n=9) tuvieron 15 años, edad que se repitió con mayor frecuencia. Los dos hombres valorados tuvieron 17 años.

Estado civil

El estado civil en el 90 % (n=27) fue soltería. En el 10% (n=3) su estado civil fue en unión libre, uno de ellos fue hombre.

Con respecto a la ocupación; el 83% (n=25) fueron estudiantes y en su totalidad cursaban la secundaria. 17% (n=5) no estudiaban. El 60% (n=18) tuvieron como escolaridad primaria y el 40% (n=12) la secundaria.

El 57% (n=17) se reportaron con nivel socioeconómico medio, el 6% (n=2) de nivel medio alto y el 36% (n=11) de nivel bajo.

En las siguientes graficas se resumen los datos sociodemográficos.

Características clínicas de la muestra

Se realizó la entrevista diagnóstica MINI Kid a los 30 pacientes valorados. Se corroboró el diagnóstico de riesgo suicida en el 100% de los pacientes. El 80% (n=24) tuvieron diagnóstico de trastorno depresivo. El 37% (n=11) tuvieron diagnóstico de distimia. El 30% (n=9) trastorno negativista desafiante. El 23% (n=7) trastorno de ansiedad generalizada. El 13% (n=4) abuso de alcohol. El resto de los diagnósticos se presentaron en menos del 10 % de los pacientes. No se detectaron pacientes con trastorno psicótico.

Se resume en los siguientes gráficos los diagnósticos que se presentaron con mayor frecuencia.

Gráfica 2. Principales diagnósticos de la muestra

DIAGNÓSTICOS MINI KID						
-----	DEPRESIÓN	SUICIDIO	DISTIMIA	TDAH	T. DISOCIAL	T. OPOSICIONISTA DESAFIANTE
MEDIA	0.80	1	0.37	0.07	0.07	0.3
MEDIANA	1	1	0	0	0	0
MODA	1	1	0	0	0	0
SUMA	24	30	11	2	2	9

El total de los pacientes presentaron dos o más diagnósticos. El 43% (n=13) tuvieron 3 diagnósticos. El 23% (n=7) 4 diagnósticos, el 20% (n=6) 5 diagnósticos, el 10% (n=3) 2 diagnósticos y el 3% (n=1) 6 diagnósticos.

Gráfica 3. Número de diagnósticos de cada individuo

No. DIAGNÓSTICOS				
No. Dx	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE VÁLIDO (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
2	3	10	10	10
3	13	43.3	43.3	53.3
4	7	23.3	23.3	76.7
5	6	20	20	97.7
6	1	3.3	3.3	100
TOTAL	30	100	100	-----

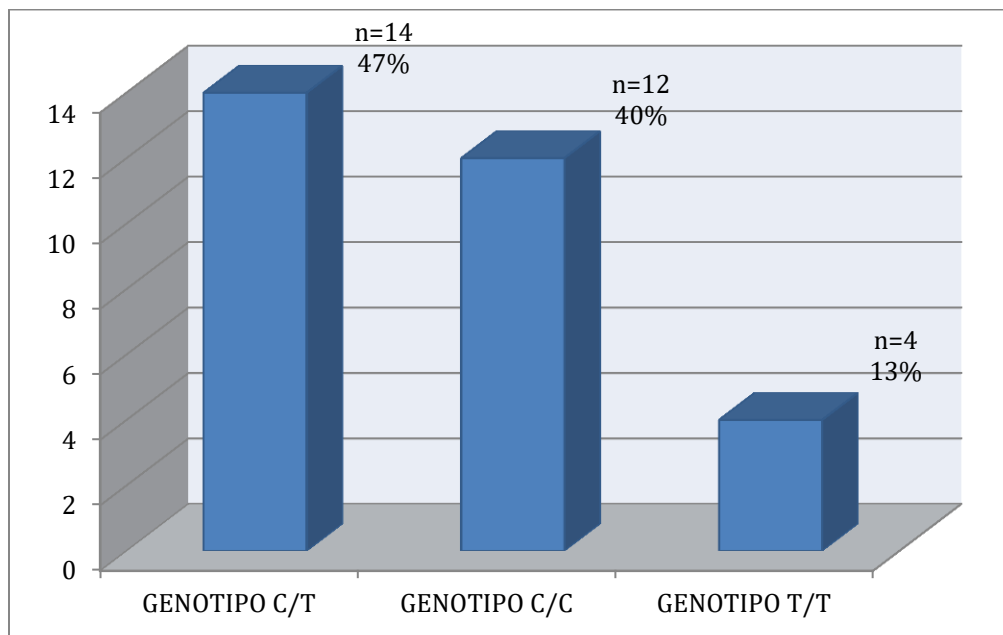
Análisis estadístico

Se realizó análisis de datos a través del programa estadístico IBM-SPSS de los puntajes obtenidos en las escalas de valoración y la frecuencia de polimorfismos para el genotipo rs6295 y rs1423691.

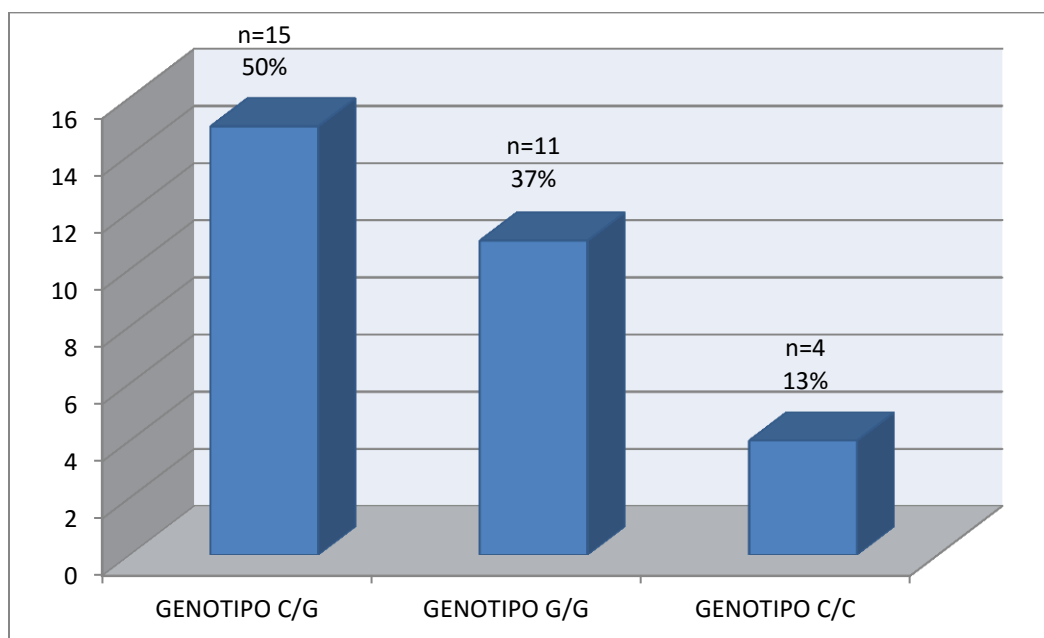
Frecuencias de genotipos

Se identificaron las tres variantes del genotipo rs1423691 gen *5HTR1A* y se determinó la frecuencia de cada una de ellas en los pacientes con riesgo suicida; el 47% (n=14) de ellos presentaron el genotipo C/T. El 40% (n=12) el genotipo C/C y el 13% (n=4) el genotipo T/T (gráfica 3). Por otra parte, la frecuencia de los genotipos para el polimorfismo rs6295 del gen *5HTR1A* se distribuyó de la siguiente forma; 50% (n=15) presentaron el genotipo C/G, 37% (n=11) el genotipo G/G y el 13% (n=4) correspondió al genotipo C/C (gráfica 4).

Gráfica 4. Frecuencia de genotipos rs1423691



Gráfica 5. Frecuencia de genotipos rs6295



Análisis de casos y controles

En la siguiente tabla se muestran los resultados de la comparación de las variantes encontradas del gen *5HT1A* para el genotipo rs6295 y rs1423691 de los casos controles históricos obtenido a través de la base de datos con la que cuenta el laboratorio de Genómica de las enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Medicina Genómica. El análisis se realizó a través del programa libre "FINETTI": ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl

Tabla 2. Frecuencia de genotipos en casos y controles

FRECUENCIA DE GENOTIPOS					
Genotipo	Controles	Casos	X ²	OR	P
5HT1A	-----	-----	-----	-----	-----
Rs1423691	-----	-----	-----	-----	-----
CC n (%)	20(0.22)	12 (0.4)	-----	-----	-----
TT n (%)	31 (0.34)	4 (0.13)	X ² =6.56	4.800	p= 0.0104
CT n (%)	39 (0.43)	14 (0.46)	-----	-----	-----
-----	90	30	-----	-----	-----
Rs6295	-----	-----	-----	-----	-----
GG n (%)	18 (0.36)	11 (0.36)	-----	-----	-----
CC n (%)	33 (0.36)	4 (0.13)	X ² =6.81	5.042	p=0.0090
CG n (%)	39 (0.43)	15 (0.5)	-----	-----	-----
-----	90	30	-----	-----	-----

En análisis entre los casos y los controles se realizó con en proporción de 3 a 1 (1 caso por tres controles); el total de casos fue de 30 (n=3) y de controles de 90 (n=90). Se llevó a cabo la prueba de Chi cuadrada para la comprobación de hipótesis, se obtuvo el riesgo relativo de los polimorfismos. De acuerdo a lo que mostramos en la tabla previa; se pueden observar genotipos de riesgo tales como la variante T/T del genotipo rs1423691 (OR=4.8, $X^2=6.56$, $p=0.0104$) y el C/C del genotipo rs6295 (OR=5.042, $X^2=6.81$, $p=0.0090$) (tabla 1).

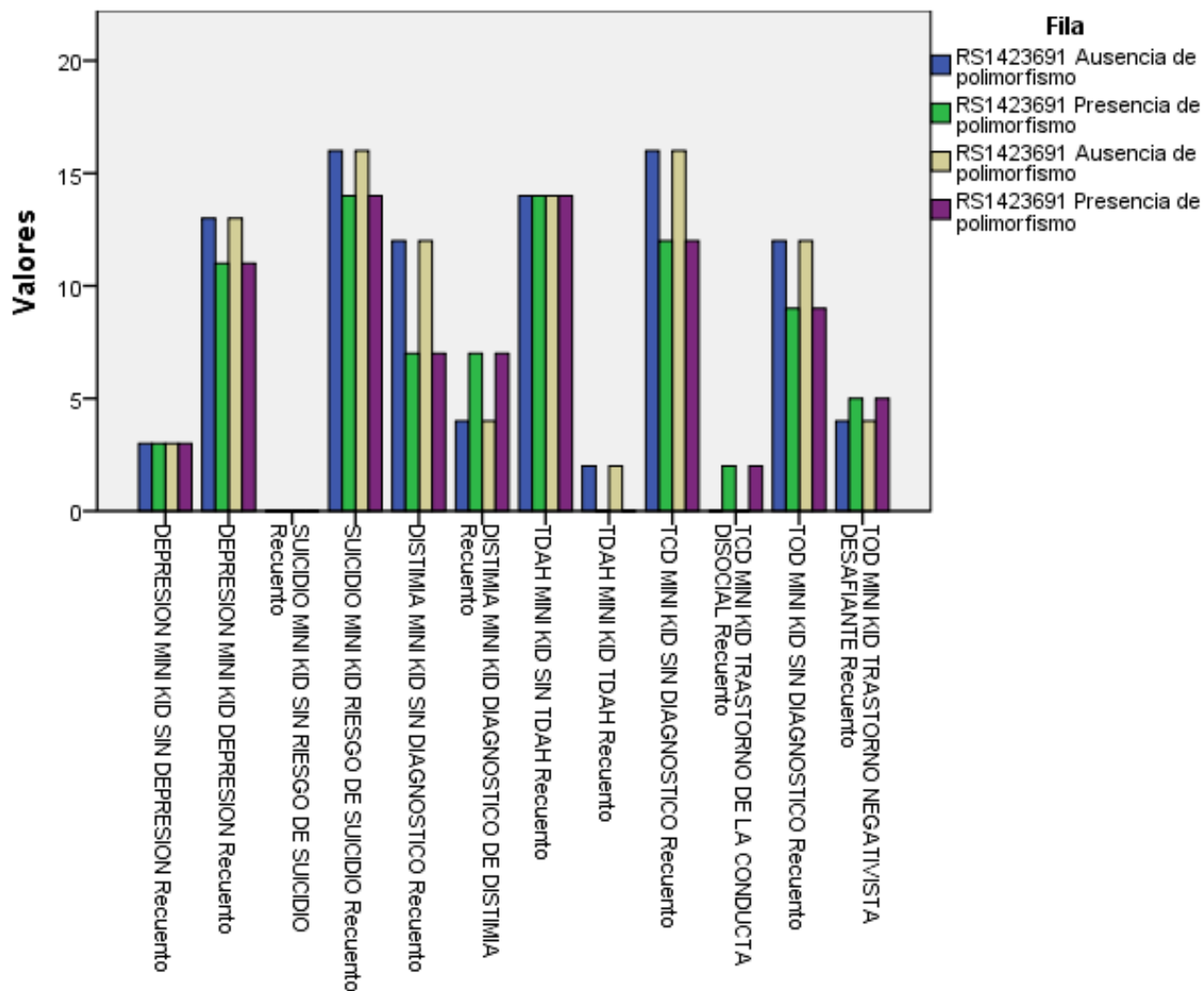
Polimorfismos y diagnóstico MINI KID

Al realizar el análisis de los diagnósticos obtenidos del MINI Kid, se confirmó el diagnóstico de riesgo suicida en el 100% de los pacientes. El diagnóstico psiquiátrico que se presentó con mayor frecuencia fue el trastorno depresivo mayor ya que 24 de los 30 pacientes lo presentaron, esto representa el 80% de los casos. Se observó que en el grupo de pacientes con presencia algún SNP fue más frecuente el diagnóstico de depresión como lo observamos en las siguientes gráficas.

Tabla 3. Frecuencia de polimorfismos Rs1423691C/T y Rs6295C/G con respecto a diagnósticos

POLIMORFISMOS Y DIAGNÓSTICOS													
-----		DEPRESIÓN		RIESGO DE SUICIDIO		DISTIMIA		TDAH		T. DISOCIAL		T. OPOSICIONISTA DESAFIANTE	
		No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
rs1423691C/T	No	3	13	0	16	12	4	14	2	16	0	12	4
	Si	3	11	0	14	7	7	14	0	12	2	9	5
rs6295C/G	No	3	13	0	16	12	4	14	2	16	0	12	4
	Si	3	11	0	14	7	7	14	0	12	2	9	5

Gráfica 6. Frecuencia de genotipos Rs1423691C/T y Rs6295C/G con respecto a diagnósticos



Se observó además una relación del 73% entre la presencia del polimorfismo rs6295C/G y el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, mientras que en el 69% de los pacientes con el polimorfismo rs 1423691C/T también cumplieron criterios para dicho diagnóstico.

Tabla 4. Frecuencia de genotipos Rs1423691C/T y Rs6295C/G y diagnóstico de depresión

Tabla de contingencia

RS6295			DEPRESION MINI KID		Total
			SIN DEPRESION	DEPRESION	
RS6295 ausencia de polimorfismo	Recuento		2 _a	13 _a	15
	% dentro de RS6295		13.3%	86.7%	100.0%
	% dentro de DEPRESION MINI KID		33.3%	54.2%	50.0%
	% del total		6.7%	43.3%	50.0%
presencia de polimorfismo	Recuento		4 _a	11 _a	15
	% dentro de RS6295		26.7%	73.3%	100.0%
	% dentro de DEPRESION MINI KID		66.7%	45.8%	50.0%
	% del total		13.3%	36.7%	50.0%
Total	Recuento		6	24	30
	% dentro de RS6295		20.0%	80.0%	100.0%
	% dentro de DEPRESION MINI KID		100.0%	100.0%	100.0%
	% del total		20.0%	80.0%	100.0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de DEPRESION MINI KID categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel .05.

Genotipos y escala Columbia para valorar la seriedad de la ideación suicida

Se realizó el análisis de los puntajes obtenidos en la escala para evaluar la seriedad de la ideación suicida de Columbia, como se puede observar en la siguiente gráfica, la mayor cantidad de pacientes se ubicaron en el grado 4, es decir, con la presencia de una ideación suicida activa con cierta intención de actuar pero sin un plan específico. Más del 80% de estos pacientes presentaron el polimorfismo rs6295C/G y aproximadamente el 25 % se ubicaron en el grupo 5 que corresponde a la presencia de una ideación suicida activa con un plan específico e intención de actuar.

Tabla 5. Frecuencia de genotipos Rs1423691C/T y Rs6295C/G e intensidad de ideación suicida en CSSRS

RS6295			INTENSIDAD IDEACION				Total
			PENSAMIENTOS SUICIDAS INESPECIFICOS	IDEACION SUICIDA ACTIVA	IDEACION E INTENCION DE ACTUAR	IDEACION Y PLANES ESPECIFICOS	
RS6295	ausencia de polimorfismo	Recuento % dentro de INTENSIDAD IDEACION	5 ^a 100.0%	7 ^a 77.8%	3 ^b 25.0%	0 ^b 0.0%	15 50.0%
	presencia de polimorfismo	Recuento % dentro de INTENSIDAD IDEACION	0 ^a 0.0%	2 ^a 22.2%	9 ^b 75.0%	4 ^b 100.0%	15 50.0%
Total		Recuento % dentro de INTENSIDAD IDEACION	5 100.0%	9 100.0%	12 100.0%	4 100.0%	30 100.0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de INTENSIDAD IDEACION categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel .05.

Polimorfismo rs1423691 e intensidad de la ideación suicida a través de la escala CSRSS

De acuerdo a lo mencionado con anterioridad; la escala de Columbia valora la gravedad de la ideación suicida de 1 a 5, siendo el puntaje de 4 y 5 de mayor gravedad que requieren de valoración de urgencias y de 1 a 3 de gravedad leve.

Tabla 6. Distribución de genotipos Rs6295 e intensidad de la ideación suicida en CSSRS

GENOTIPOS rs6295 E INTENSIDAD SUICIDA					
FRECUENCIA DE GENOTIPOS Rs6295	GENOTIPO	PACIENTES n (%)	INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN 4 Y 5 n (%)	INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN 1-3 n (%)	
	GENOTIPO C/G	15 (50)	13 (81%)	2 (14%)	
	GENOTIPO G/G	11 (37)	2 (13%)	9 (64%)	
	GENOTIPO C/C	4 (13)	1 (6%)	3 (22%)	
	ALELO	CIT	23 (38%)	-----	-----
		GUA	37 (62%)	-----	-----

47 % (n=14) de los pacientes presentaron el genotipo C/T, el 69% (n=11) presentaron además puntajes de gravedad (4 y 5) en la escala CSRSS. Para el

genotipo C/C observamos que la cantidad de pacientes fue de 12 (40%) y solo 4 (13%) presentaron este polimorfismo y gravedad en la ideación suicida. Con lo que respecta al genotipo T/T: el 13 % (n=4) de los pacientes lo presentaron y solo el 6% (n=1) puntuó en gravedad de la ideación mayor a 3. Observamos que la frecuencia de alelo se distribuyó de la siguiente manera: el 63% de los pacientes presentaron el alelo Citosina y el 37% el alelo Tiamina.

Polimorfismo rs6295 e intensidad de la ideación suicida a través de la escala CSRSS

El 50% (n=15) presentaron el genotipo C/G; el 81% (n=13) también puntuaron 4 y 5 en la escala CSRSS. 37% (n=11) tuvieron el genotipo G/G de los cuales el 13% (n=2) puntuaron en 4 y 5. Solo el 13% (n=4) presentaron el genotipo C/C de los cuales el 6% (n=1) presentaron severidad en la intensidad de la ideación suicida. El alelo guanina se presentó con una frecuencia del 62% mientras que para el alelo citosina la frecuencia fue del 38% (tabla 6).

Tabla 7. Distribución de genotipos rs1423691 e intensidad de la ideación suicida en CSSRS

GENOTIPOS rs1423691 E INTENSIDAD SUICIDA				
FRECUENCIA DE GENOTIPOS RS 1423691	GENOTIPO	PACIENTES n (%)	INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN 4 Y 5 n (%)	INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN 1-3 n (%)
	GENOTIPO C/T	14 (47%)	11 (69%)	3 (21%)
	GENOTIPO C/C	12 (40%)	4 (25%)	8 (57%)
	GENOTIPO T/T	4 (13%)	1 (6%)	3 (22%)
	ALELO	CIT	38 (63%)	-----
	TIA	22 (37%)		

Otro dato que es importante destacar es el antecedente de autolesiones no suicidas y de intentos suicidas previos ya que el 100% de los pacientes que

presentaron el genotipo rs6295C/G también reportaron autolesiones, más del 75 % intentos suicidas previos. La cantidad de intentos suicidas previos fue mayor en los pacientes que tuvieron el genotipo del rs6295C/G.

El grado de letalidad y de letalidad potencial se ubicó en niveles de moderados a severos; con respecto al grado de letalidad se observó que el 46 % de los pacientes con presencia de rs 6295C/G tuvieron un grado 3, que corresponde a daño físico grave que requiere de cuidado intensivo, a diferencia de los que no presentaron el polimorfismo ya que lo presentaron el 33 %. Aproximadamente el 86% de los pacientes que presentaron el SNP rs6295C/G se ubicaron en el grado de letalidad potencial con probabilidad de muerte a pesar de atención médica disponible.

El porcentaje de pacientes con mayor grado de letalidad potencial también fue mayor en aquellos que tuvieron la presencia de SNP rs6295C/G o rs 1423691C/T ya que el 66% y 86% respectivamente fueron puntuados dentro un grado de letalidad potencial 2 correspondiente a la presencia de comportamientos con probabilidad de muerte a pesar de atención médica disponible. Al compararlo con el grupo de pacientes sin presencia de algún polimorfismo la proporción mayor fue estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos de este estudio fue identificar polimorfismos genéticos asociados a suicidio como parte del abordaje multidisciplinario, ya que es un fenómeno complejo que involucra factores biológicos, medioambientales e incluso la presencia de enfermedades psiquiátricas¹⁶. Esto es consistente en lo observado previamente en la literatura ya que de los diagnósticos psiquiátricos agregados, en su gran mayoría fueron el trastorno depresivo, así que se confirma a este padecimiento como un factor de riesgo de primordial importancia en pacientes con conductas suicidas⁴⁰. Asimismo se han reportado observaciones en las cuales se observa con mayor frecuencia el polimorfismo rs6295 y diagnóstico de depresión.⁴²

El estudio de la presencia de polimorfismos de nucleótido simple es en la actualidad una de las ramas de abordaje de la conducta suicida más prometedoras y en la presente investigación podemos confirmar que existe una discreta asociación entre la presencia principalmente del SNP rs6295 y conductas suicidas, no obstante, el tamaño de la muestra es un factor limitante ya que no logramos obtener conclusiones de mayor solidez al respecto y al igual que lo mostrado en estudios previos, es necesario ampliar la muestra ya que son prometedores los resultados.⁴²

El polimorfismo no solo mostró relación con la presencia de conductas suicidas, si no, también mostró un comportamiento distinto con las características de dichas conductas lo cual concuerda con los estudios previos que sugieren que el rs6295 tiene mayor relación con conductas suicidas de mayor severidad. Al hacer el análisis de los distintos rubros de la escala Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida observamos que más del 90% de los pacientes presentaron el SNP rs6295 presentaron puntajes de 4 o más en los ítems correspondientes a la intensidad de la ideación suicida. Esto es contrastante con los pacientes que no presentaron tal polimorfismo ya que menos del 30% se situaron en ese grado de intensidad y el 80% se encontraron en el grado de intensidad 3 y menor.

Otro resultado que es de suma importancia y que ha sido objeto de múltiples estudios es la relación de conductas autolesivas no suicidas e intentos suicidas previos con el riesgo de suicidio o de conductas suicidas de mayor gravedad ya que del total de pacientes con presencia de SNP rs6295, el 80% tuvieron antecedente de dos o más intentos suicidas previos y el 90% de los pacientes habían presentado autolesiones no suicidas en el transcurso de los tres meses previos.

El resultado del análisis del polimorfismo rs6295 fue significativo, menos del 20% de los pacientes tuvieron dos o más intentos suicidas previos y aproximadamente el 30 % de antecedentes de autolesiones no suicidas.

El rubro del C-SSRS correspondiente a la letalidad potencial de la conducta suicida mostró diferencias significativas entre ambos grupos, sugiriendo que el

polimorfismo rs6295 se relaciona con comportamientos con probabilidad de muerte a pesar de atención médica disponible. Esto se ha descrito con frecuencia en estudios previos como lo reportado Gary M. Levin y cols. Acerca de la asociación entre polimorfismo de rs6295, suicidio y antecedentes de eventos traumáticos.

Por otro lado, no se logró realizar una comparación válida entre hombres y mujeres debido a lo limitado de la muestra pues la mayor cantidad de pacientes estudiados fueron mujeres, ya que fue la población de estudio a la cual se tuvo mayor acceso y a que la proporción de mujeres hospitalizadas por conductas suicidas es mayor.

A pesar de lo prometedor de los resultados, no es posible realizar aseveraciones de mayor firmeza ya que es necesario ampliar la muestra y de acuerdo a lo reportado, es de primordial importancia, que además de valorar los diagnósticos y comorbilidades de los pacientes con conductas suicidas, es indispensable valorar las características de las conductas y la relación que tienen con el riesgo suicida

CONCLUSIONES

- 1 En conclusión, para el polimorfismo rs6265 el genotipo que resultó estadísticamente asociado como genotipo de riesgo en este estudio piloto fue el genotipo CC, al igual que el genotipo TT del polimorfismo rs1423691 del gen *5HT1A*.
- 2 La presencia de puntajes de severidad valorados con la escala C-SSRS, en particular la intensidad de la ideación suicida, el antecedente de intentos suicidas previos, de autolesiones no suicidas y el grado de letalidad potencial mostraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que presentaron el polimorfismo rs 6295C/G con respecto a las otras dos variantes.
- 3 Los datos obtenidos nos confirman que la relación entre conducta suicida y la frecuencia de polimorfismos es susceptible de medición, sin embargo, el presente estudio se llevó a cabo con una muestra reducida de pacientes,

por lo que es necesario ampliar la cantidad de sujetos de estudio con la finalidad de realizar un análisis estadístico de mayor poder.

RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES

A pesar de los resultados prometedores en este estudio existieron limitantes importantes tales como; una muestra pequeña para fines de estudios genéticos de mayor poder, la disparidad entre el género de la muestra ya que se estudió a más mujeres, por lo que es recomendable que para poder obtener resultados con mayor poder estadístico es necesario ampliar la muestra y estratificar por género.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association: Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors, *Am J Psychiatry* 160(11 suppl):1-60, 2003.
2. Maurizio Pompili • Gianluca Serafini • Marco Innamorati • Anne Maria Moßler-Leimkuhler • Giancarlo Giupponi • Paolo Girardi • Roberto Tatarelli • David Lester The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2010) 260:583–600
3. Carl Ernst, Naguib Mechawar, Gustavo Turecki. Suicide neurobiology. *Progress in Neurobiology* 89 (2009) 315–333
4. Reducing suicide: A national imperative. Goldsmith, SK, Pellmar, TC, Kleinman, AM, Bunney, WE (Eds). Institute of Medicine National Academies Press, Washington 2002
5. Rebecca W. Brendel, MD, JD, Isabel T. Lagomasino, MD, MSHS, Roy H. Perlis, MD, and Theodore A. Stern, MD. The Suicidal Patient. MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL COMPREHENSIVE CLINICAL PSYCHIATRY
6. Suicide. Hawton K, van Heeringen K. *Lancet*. 2009;373(9672):1372.
7. TI Preventing suicide. AU Sher L SO QJM. 2004;97(10):677. AD Division of Neuroscience, Department of Psychiatry, Columbia University, 1051 Riverside Drive, Suite 2917, Box 42, New York, NY 10032, USA. LS2003@columbia.edu PMID
8. Cota M, Borges G. Estudios sobre Conducta Suicida en México: 1998-2008. *Jovenes* 2009; 32: 12-45.
9. American Psychiatric Association: Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors, *Am J Psychiatry* 160(11 suppl):1-60, 2003.

10. Jason B. Luoma, M.A, Catherine E. Martin, M.A, Jane L. Pearson, Ph.D. Contact With Mental Health and Primary Care Providers Before Suicide: A Review of the Evidence *Am J Psychiatry* 2002; 159:909–916
11. Crosby AE, Cheltenham MP, Sacks JJ: Incidence of suicidal ideation and behavior in the United States, 1994. *Suicide Life Threat Behav* 1999; 29:131–140
12. Rebecca W. Brendel, MD, JD, Isabel T. Lagomasino, MD, MSHS, Roy H. Perlis, MD, and Theodore A. Stern, mdthe Suicidal Patient. Massachusetts general hospital comprehensive clinical psychiatry
13. Black DW, Winokur G, Nasrallah A: Effect of psychosis on suicide risk in 1,593 patients with unipolar and bipolar affective disorders, *Am J Psychiatry* 145:849-852, 1988.
14. Buzan RD, Weissberg MP: Suicide: risk factors and prevention in medical practice, *Annu Rev Med* 43:37-46, 1992.
15. Tsuang MT, Fleming JA, Simpson JC: Suicide and schizophrenia. In Jacobs DG, editor: *The Harvard Medical School guide to suicide assessment and intervention*, San Francisco, 1999, Jossey-Bass.
16. Goldsmith SJ, Fyer M, Frances A: Personality and suicide. In Blumenthal SJ, Kupfer DJ, editors: *Suicide over the life cycle: risk factors, assessment, and treatment of suicidal patients*, Washington, DC, 1990, American Psychiatric Press.
17. Hughes K, Kleepies P: Suicide in the medically ill, *Suicide Life Threat Behav (suppl)*:48-60, 2001.
18. Roy A, Segal NL, Centerwall BS, et al: Suicide in twins, *Arch Gen Psychiatry* 48:29-32, 1991.
19. Beck AT, Kovacs M, Weissman A: Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol* 1979; 47:343–352 [G]
20. Mikulic, Isabel María; Cassullo, Gabriela Livia; Crespi, Melina Claudia; Marconi, Araceli. Escala de desesperanza bhs (a. Beck, 1974): estudio de las propiedades psicométricas y baremización de la adaptación argentina

facultad de psicología - uba / secretaría de investigaciones / anuario de investigaciones / volumen xvi

21. Martha Córdova Osnaya. José Carlos Rosales Pérez. Confiabilidad y validez de constructo de la escala de ideación suicida de Beck en estudiantes mexicanos de educación media superior. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM
22. Nassberger L, Traskman-Bendz L. Increased soluble interleukin-2 receptor concentrations in suicide attempters. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 48-52.
23. P. Gorwood. Biological markers for suicidal behavior in alcohol dependence. *Eur Psychiatry* 2001 ; 16 : 410-7
24. P. Asellus, P. Nordström, J. Jokinen. Cholesterol and CSF 5-HIAA in attempted suicide. *Journal of Affective Disorders* 125 (2010) 388–392
25. Rommelspacher H, May T, Dufeu P, Schmidt LG. Longitudinal observations of monoamine oxidase B in alcoholics: differentiation of marker characteristics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994 ; 18 : 1322-9.
26. M. Bortolato, n. Pivac, d. Muck seler, m. Nikolac perkovic, m. Pessia and g. Di giovanni. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience* 236 (2013) 160–185
27. L Träskman-Bendz, G Regnéll, C Alling, R Öhman. Serotonin and violent suicide attempts. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 1, Issue 3, September 1991, Pages 361–363
28. Shantham.W. Rajaratnam, phda,b,c,* , Daniel A. Cohen, mdb,d,e, Naomi L. Rogers, Melatonin and Melatonin Analogues *Sleep Med Clin* 4 (2009) 179–19. Elsevier Inc.
29. Bertha marianareyes-Prieto, Mireya Velázquez-Paniagua, berthaprieto-Gómez. Melatonina y neuropatologías. *Rev Fac Med UNAM* Vol. 52 No. 3 Mayo-Junio, 2009
30. Michael T. Murray, Joseph E. Pizzorno Jr, Peter B. Bongiorno. *Melatonin Pharmacology of Natural Medicines*
31. Eduardo Alves de Almeida & Paolo Di Mascio & Tatsuo Harumi & D. Warren Spence & Adam Moscovitch , Rüdiger Hardeland & Daniel P. Cardinali &

- Gregory M. Brown S. R. Pandi-Perumal Measurement of melatonin in body fluids:Standards, protocols and procedures. *Childs Nerv Syst* (2011) 27:879–891
32. Claudia Pacchierotti, Sonia Iapichino, Letizia Bossini, Fulvio Pieraccini and Paolo Castrogiovanni. Melatonin in Psychiatric Disorders: A Review on the Melatonin Involvement in Psychiatry. *Frontiers in Neuroendocrinology* **22**, 18–32 (2001)
 33. Theresa M. Buckley, Alan F. Schatzberg. A pilot study of the phase angle between cortisol and melatonin in major depression – A potential biomarker? *Journal of Psychiatric Research* 44 (2010) 69–74
 34. Shoji Yano, MD, phd, Kathryn Moseley, MS, RD, and Colleen Azen, MS Large Neutral Amino Acid Supplementation Increases Melatonin Synthesis in Phenylketonuria: A New Biomarker. *The Journal of Pediatrics* 2013;162:999-1003
 35. B.J. Havaki-Kontaxaki, E. Papalias, M-E.V. Kontaxaki, G.N. Papadimitriou Seasonality, suicidality and melatonin. *Psychiatriki* 2010, 21:324–331
 36. M. Crasson, S. Kjiri, A. Colin, K. Kjiri, M. L’Hermite-Baleriaux, M. Ansseau, J.J. Legros. Serum melatonin and urinary 6- sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 29 (2004) 1–12
 37. Livia A. Carvalho, Clarice Gorensteinb, Ricardo A. Moreno, Regina P. Markus. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere *Psychoneuroendocrinology* (2006) 31, 761–768
 38. Karley Y. Little t, Jean Ranc , John Gilmore, Amish Patel I and Thomas. Alterations in suicide victims with major depression *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 22, No. 1, pp. 53~2, 1997
 39. Guilherme Borges, Ricardo Orozco, M en C, Corina Benjet, Maria Elena Medina-Mora. Suicidio y conductas suicidas en México:retrospectiva y situación actual salud pública de méxico / vol. 52, no. 4, julio-agosto de 2010

40. Rafael Tuesca Molina¹, Edgar Navarro Lechuga. Factores de riesgo asociados al suicidio e intento de suicidio. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)*, 17: 19-28, 2003
41. Dieter B. Wildenauer. *Molecular Biology Disorders of Neuropsychiatric*. 2009 Springer-Verlag Berlin Heidelberg. P.205 - 222
42. Sadkowski Marta, Dennis Brittany, Clayden Robert C. The role of the serotonergic system in suicidal behavior. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9 1699–1716
43. Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene 218c polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;124B(1):87–91.
44. Du L, Faludi G, Palkovits M, Bakish D, Hrdina PD. Serotonergic genes and suicidality. *Crisis*. 2001;22(2):54–60.
45. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther*. 2001;92(2–3):179–212.
46. David SP, Murthy NV, Rabiner EA, et al. A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT_{1A} receptor binding in humans. *J Neurosci*. 2005;25(10):2586–2590.
47. Videtic A, Zupanc T, Pregelj P, Balazic J, Tomori M, Komel R. Suicide, stress and serotonin receptor 1A promoter polymorphism - 1019C/G in Slovenian suicide victims. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(4):234–238.
48. Gary M. Levin, Toya M. Bowles, Megan J. Ehret. Assessment of Human Serotonin 1A Receptor Polymorphisms and SSRI Responsiveness. *Mol Diag Ther* 2007; 11 (3): 155-160
49. Jasmine M. McCammon, Hazel Sive. Challenges in understanding psychiatric disorders and developing therapeutics: a role for zebrafish. *Disease Models & Mechanisms* (2015) 8, 647-656

50. Alessandro Serretti, Raffaella Calati, Ina Giegling. Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 519–525
51. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 35-39.
52. Francisco Páez, Alejandro Jiménez, Alberto López, Jaime Paulo Raul Ariza, Héctor Ortega Soto, Humberto Nicolini. Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de impulsividad de Plutchik. *Salud Mental* 1996; 19 (suppl 3) 10-12.

ANEXOS

Anexo 1: Carta de consentimiento informado.

HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO

(HPIJNN)

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA EN PACIENTES ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE INTENTO SUICIDA

Nombre del Paciente:

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación en el cual colaboran el hospital psiquiátrico infantil Juan N. Navarro (HPI) y el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), el cual requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y por favor pregunte lo que no entienda claramente.

Propósito del estudio

El objetivo es estudiar por medio de entrevistas a pacientes que hayan presentado un intento suicida a lo largo de su vida. Nos interesa estudiar el fenómeno de la conducta suicida y los probables factores relacionados con estos fenómenos.

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 para estudiar algunos genes que se han relacionado con la conducta suicida.

Evaluaciones clínicas

Los pacientes que acepten participar en este estudio serán entrevistados junto con sus padres por un psiquiatra experimentado en el tema y se les aplicaran escalas diagnósticas para niños y adolescentes. La duración aproximada de dicha entrevista será de 120 minutos, y en caso necesario, se podrá aplicar a lo largo de distintos días, en un plazo máximo de una semana.

Asimismo, se solicitará al paciente la extracción de 10 ml de sangre para examinar el funcionamiento de un químico llamado serotonina, que regula el estado de ánimo de las personas. La muestra de sangre se tomará en el Hospital Psiquiátrico Infantil al terminar la entrevista, para ser analizada en el Instituto Nacional De Medicina Genómica

Posibles riesgos y molestias

El riesgo por la extracción de sangre es mínimo y en raras ocasiones puede relacionarse con la aparición de una zona de equimosis (moretón). Para reducir esta posibilidad la sangre será extraída por una persona experimentada.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin inconvenientes para su futuro tratamiento en esta o cualquier otra institución.

Beneficios

Las entrevistas y el estudio genético serán sin cargo económico alguno. Se brindará información amplia acerca de los padecimientos psiquiátricos del paciente al momento de finalizar la entrevista diagnóstica.

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son completamente confidenciales y no se incluirá el nombre del paciente en ningún reporte científico.

Retiro de esta investigación

La participación en el estudio es completamente voluntaria, si usted y su hijo(a) cambian su decisión sobre participar debe notificarlo al médico responsable el mismo día de la entrevista sin que sus derechos dentro de esta institución se vean afectados.

Información complementaria

Si usted tiene necesidad de información complementaria no dude en acudir a las instalaciones del HPI con la responsable del proyecto durante horas regulares de trabajo.

Carta de Consentimiento

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio, se me han respondido todas mis preguntas en términos que he podido entender. Basado en esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

_____ Nombre y Firma del Paciente	_____ Fecha
_____ Nombre y Firma del padre o tutor	_____ Fecha
_____ Nombre y firma de la madre o tutora	_____ Fecha
_____	_____

Nombre y Firma del Investigador	Fecha
Nombre y firma de testigo	Fecha
Nombre y Firma de testigo	Fecha

Su muestra si así lo desea podrá ser utilizada para crear un banco de DNA, es decir su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos

Si usted acepta, Indirectamente ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la conducta suicida.

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.

Si 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 y Firma del Paciente	Fecha
Nombre y Firma del padre o tutor	Fecha
Nombre y firma de la madre o tutora	Fecha
Nombre y Firma del Investigador	Fecha
Nombre y firma de testigo	Fecha

Nombre y Firma de testigo

Fecha

Anexo 2: Escala Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida

ESCALA COLUMBIA PARA EVALUAR LA SERIEDAD DE LA IDEACIÓN SUICIDA (C-SSRS)

Versión de primera evaluación/cribado

Versión de 1/14/09

Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.

Exención de responsabilidad:

Esta escala es para el uso de individuos que han sido entrenados en su administración. Las preguntas de la Escala Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS) son pruebas sugeridas. En última instancia, la determinación de la presencia de ideación o comportamiento suicida depende del juicio del individuo que administra la escala.

*Las definiciones de las manifestaciones de comportamientos suicidas de esta escala se basan en aquellas usadas en **The Columbia Suicide History Form**, documento elaborado por John Mann, MD, y Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103 -130, 2003).*

Para reimpresiones de la escala C-SSRS, comunicarse con Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; para información y requisitos de entrenamiento escriba a la siguiente dirección de correo electrónico: posnerk@nyspi.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc

Anexo 3: Escala de impulsividad de Plutchik

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

Francisco Páez, Alejandro Jiménez, Alberto López, Jaime Paulo Raul Ariza, Héctor Ortega Soto, **Humberto Nicolini**. Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de impulsividad de Plutchik. *Salud Mental* 1996; 19 (suppl 3) 10-12.

Anexo 4: Escala de agresión explícita

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 Hago mucho ruido, grito con enojo
- 2 Grito con insultos personales leves: por ejemplo: “Eres un estúpido”.
- 3 Maldigo repetidamente, uso un lenguaje antisonante cuando me enojo, hago moderadas amenazas a otros o a mi mismo
- 4 Hago claras amenazas de violencia hacia otros o hacia conmigo mismo (“Te voy a matar”) o pido ayuda para controlarme

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, pinto las paredes.
- 3 Rompe objetos, quiebra ventanas
- 4 Prende fuego, avienta objetos peligrosamente

Agresión física en contra de uno mismo

- 0 Sin agresión física contra uno mismo
- 1 Me pica o se araña la piel, se golpea, se jala el cabello (sin ningún 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 otras personas.

- 0 Sin agresión física contra otras personas
- 1 Hace gestos amenazadores, gira en torno a personas, jalones 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).

Puntuación Total: _____

Anexo 5: 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 coraje estaba justificado.	5	4	3	2	1
3	Cuando me puse furioso, reaccioné sin pensar.	5	4	3	2	1
4	Suelo sentirme culpable después de reaccionar agresivamente.	5	4	3	2	1
5	Durante la agresión, sentí que podía controlarme.	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	Cuando me pongo agresivo, no me acuerdo de los detalles	5	4	3	2	1
8	Antes de mis reacciones agresivas, entiendo sus consecuencias	5	4	3	2	1
9	Siento que durante el hecho agresivo perdí el control 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 hechos agresivos pasaran	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 persona que agredí se lo merecía	5	4	3	2	1
15	Me puse nervioso/a o alterado /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 otras drogas 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	Mi conducta agresiva suele 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 hechos agresivos, cualquier cosa me podía haber hecho perder el control	5	4	3	2	1

Anexo 6: Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

M.I.N.I. KID

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW para Niños y Adolescentes

Versión en Español

USA: **D. Sheehan, D. Shytle, K. Milo**
University of South Florida - Tampa

FRANCE: **Y. Lecrubier, T Hergueta.**
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Versión en Español:

USA: **M. Colón-Soto, V. Díaz, O. Soto**
University of South Florida - Tampa

© Copyright 1998, 2000, Sheehan DV

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias de la M.I.N.I. para su uso personal.

La MINI para adultos está disponible:

En un programa para la computadora en el "Medical Outcome Systems, Inc" en www.medical-outcomes.com

También está disponible gratuito a través del "Medical Outcome Systems, Inc" en www.medical-outcomes.com

- MINI cambios, adelantos & revisiones
- Traducciones de la MINI en mas de 30 idiomas
- La MINI Selección de pacientes para especialidades primarias
- La MINI Plus para la investigación
- La MINI Kid para niños y adolescentes
- La MINI Seguimiento de pacientes para seguir la respuesta al tratamineto

M.I.N.I. *KID* (1.1) 1 de enero del 2000.

-1-

Anexo 7: Carta de Aprobación por el Comité de Investigación para el macroproyecto.



Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud
y Hospitales de Alta Especialidad
Servicios de Atención Psiquiátrica

Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"



No. de oficio: CEI/141
Asunto: Dictamen de aprobación.

México D.F. A 09 de julio del 2012

**DR. EMMANUEL SARMIENTO HERNÁNDEZ
P R E S E N T E**

Comunico a usted que el Comité de Ética en Investigación, ha evaluado el protocolo titulado "Genética de la conducta suicida en adolescentes", con clave en el hospital III/01/0512, en donde usted aparece como investigador principal.

El Comité de Ética en Investigación decide dar al protocolo el carácter de **aprobado**.

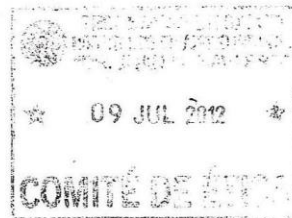
Tengo a bien recordarle que debe cumplir con la obligación de notificar a este comité sobre todo evento que reestructure las condiciones éticas del proyecto, de comunicar el inicio y fin del reclutamiento de sujetos de investigación y la finalización del estudio, así como también de entregar por escrito un informe final.

Además tenga presente que los compromisos adquiridos por usted con el hospital, incluyen la imprescindible devolución de los resultados a los sujetos de estudio.

Atentamente

**PSIC. VERÓNICA PÉREZ BARRÓN
PRESIDENTE DEL COMITÉ
DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

C.c.p.
Dra. Dora María Pérez Ordaz - Directora del Hospital.
L. E. O. Lucía Arciniega Buenrostro - Secretaria del Comité de Investigación.
Dra. Armida Gramados Rojas - Jefe de la División de Enseñanza y Capacitación.
Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo - Jefe de la División de Investigación.
Archivo del Comité de Ética en Investigación.



Recibo 10/07/12

Av. San Buenaventura 86 Col Belisario Domínguez Del. Tlalpan C.P 14080 México DF
5573-2855 5573-4866 5573-4844

Anexo 8: Carta de Aprobación por el Comité de Ética en Investigación para el proyecto actual.

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Comité de Ética en Investigación

"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

25/02/2015
Oficio 06

Dr. Pavel Arenas Castañeda
Tesista

Por medio de la presente hago constar que he recibido la carta compromiso para el manejo ético de los datos secundarios derivados del proyecto: "Marcadores biológicos asociados a riesgo suicida" con clave II1/01/0512/Tc.

Por lo que se extiende una carta de conformidad del cumplimiento de los lineamientos éticos básicos, en el desarrollo de su proyecto de tesis.

Atte.



Julio
Dr. Julio César Flores Lázaro
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Anexo 9: Carta de Aprobación por el Comité de Investigación para el macroproyecto.

Comisión Nacional de Institutos de Salud y Hospitales de Alta Especialidad
Servicios de Atención Psiquiátrica
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"



Oficio: DI/CI/781/0512
Asunto: Aprobación
México, D.F., a 17 de Mayo de 2012.

ACUSE

DR. EMMANUEL ISAIAS SARMIENTO HERNÁNDEZ
PRESENTE

Por este medio le informamos que el proyecto de investigación titulado "Genética de la conducta suicida en adolescentes", registrado en esta División de Investigación la clave II1/01/0512, como trabajo de investigación, ha sido **APROBADO**, puede pasar al comité de ética para su evaluación.

Se notifican las siguientes obligaciones que adquiere en calidad de investigador:

- ▲ Entregar su primer informe semestral del desarrollo del estudio durante la primera semana del mes de junio del año, así como de los productos derivados (presentaciones en congresos, etc.), y formato de registro de pacientes de su investigación.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo
Presidenta del Comité de Investigación

C.c.p Registro de productividad del HPIDJNN
- Archivo -

recibi original
19/05/2012

Dr. Sarmiento 28/05/12.

Anexo 10: Carta de Aprobación por el Comité de Investigación para el proyecto actual.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales
de Salud y Hospitales de Alta Especialidad
Servicios de Atención Psiquiátrica
Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro

Oficio: DI/CI/926/0415
Dictamen: Aprobación
México, D.F., a 1 de Abril de 2015

Pavel Eden Arenas Castañeda
Presente

ACUSE

Por este medio le informamos que derivado del proyecto "Genética de la conducta suicida en adolescentes", con la clave II1/01/0512 el proyecto de investigación "Marcadores biológicos asociados a riesgo suicida" queda registrado en esta División de Investigación con la clave **II1/01/0512/Tc** dictaminado como: **Aprobado**.

Se notifican las siguientes obligaciones que adquiere en calidad de tesista:

- Entregar una copia del presente a sus tutores.
- Deberá entregar cada 6 meses (mayo y noviembre) un informe de los avances de su proyecto, entregar su primer informe semestral del desarrollo del estudio durante la primera semana del mes de **Mayo** en la página <https://sites.google.com/site/hpicomisioninvestigacion> del año en curso, así como de los productos derivados (presentaciones en congresos, etc.) y el registro de pacientes de su investigación.
- Al concluir su tesis no olvide llenar el **informe final** en la página arriba mencionada para evitar solicitarle su informe faltante.
- Al término de su proyecto entregar un ejemplar del producto final de la tesis, como acervo para la biblioteca del hospital incluyendo los sellos de la biblioteca de la UNAM y del HPIDJNN.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

[Signature]
Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo
Jefa de la División de Investigación

Ccp. Dr. Emmanuel I. Sarmiento Hernández, Investigador principal HPIDJNN, Presente
Registro de productividad
Archivo

