



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**Variaciones en la expresión de los transcritos del gen BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) en pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático y antecedente de maltrato infantil vs pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático sin antecedente de maltrato infantil**

Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"

TESIS  
Para obtener el título de  
Especialización en Psiquiatría

**Dra. Marina Isabel Paunero Quezadas**

Tutor Teórico: Dr. Ilyamín Merlín García

Tutor Metodológico: Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy

Facultad de Medicina  
UNAM

Ciudad de México, julio de 2021



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.

# Índice

<b>Marco Teórico.....</b>	<b>3</b>
Trastorno por estrés Postraumático (TEPT).....	3
Respuesta endócrina al estrés y TEPT.....	6
Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).....	7
<b>Justificación.....</b>	<b>9</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>9</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>9</b>
<b>Objetivo general.....</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos particulares.....</b>	<b>10</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>10</b>
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	11
Definición operacional de las variables.....	12
Población a estudiar.....	12
Instrumentos de medición.....	13
Recolección de muestra y procesamiento.....	16
Diseño de estudio.....	17
Análisis estadístico.....	17
<b>Consideraciones éticas.....</b>	<b>17</b>
<b>Cronograma de actividades.....</b>	<b>18</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>19</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>27</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>30</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>31</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>37</b>

## **Marco Teórico.**

### Trastorno por estrés postraumático.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en su 5ª edición (DSM-5, por sus siglas en inglés), el trastorno por estrés postraumático (TEPT) se define y diagnostica por una serie de síntomas secundarios a sufrir o presenciar un evento en el que se haya puesto en peligro la vida propia o de alguien cercano, o que haya implicado violencia sexual. Dichos síntomas se clasifican en cuatro componentes: 1) re-experimentación; 2) evitación; 3) alteraciones cognitivas negativas y del estado de ánimo; y 4) síntomas de hipervigilancia o hiperactividad ante estímulos relacionados con el evento traumático. Dichos síntomas deben estar presentes al menos durante un mes posterior al evento, causar malestar clínicamente significativo y pérdida importante de la funcionalidad en el individuo (Asociación Psiquiátrica Americana, 2013).

El TEPT puede desarrollarse a cualquier edad y es más prevalente en mujeres que en hombres a lo largo de la vida, lo cual se atribuye a que las mujeres están culturalmente más expuestas a sufrir eventos traumáticos (APA, 2013). Una revisión publicada en 2015 menciona una prevalencia promedio 1.1 % en una muestra internacionalmente representativa de población civil (con un rango de 0.2-3.8 %) (Yehuda *et al.*, 2015).

En México existe una alta incidencia de violencia, lo cual se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar TEPT (Borges *et al.*, 2014). Experimentar múltiples eventos traumáticos es una situación común en nuestra sociedad; se ha reportado que el 68.8 % de la población mexicana ha sufrido algún evento traumático (Borges *et al.*, 2014), y existen datos que indican una media de 3.2 exposiciones a eventos traumáticos a lo largo de la vida en nuestro país (Benjet *et al.*, 2016). En estos estudios también se reportó una prevalencia de 1.5 % de TEPT (Borges *et al.*, 2014, Benjet *et al.*, 2016), con una persistencia de los síntomas de hasta 5 años en promedio. Los eventos que confieren un mayor riesgo para el desarrollo de este trastorno son ser refugiado, sufrir un accidente o la muerte de un ser querido y ser receptor de violencia sexual (Borges *et al.*, 2014). **En particular, se ha reportado que experimentar eventos traumáticos relacionados con violencia sexual incrementa en 11.4 % la posibilidad de desarrollar TEPT, en comparación con otro tipo de eventos traumáticos.**

El abuso sexual es uno de los traumas más graves, ya que afecta al individuo a diversos niveles. El abuso sexual se ha ligado con consecuencias a corto y largo plazo. Campbell y *co/s.* propusieron en 2009 un modelo ecológico para explicar el impacto del abuso sexual. El trauma secundario a la violación trasciende más allá del acto y la respuesta social ante esta agresión afecta de forma importante el bienestar de las mujeres agredidas.

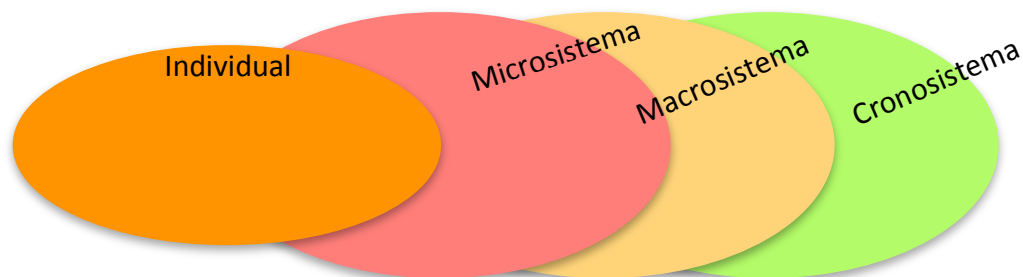


Figura 1. Adaptación del modelo ecológico propuesto por Campbell y cols. para describir el impacto del abuso sexual en la salud mental

A nivel individual el abuso sexual impacta principalmente en la salud mental de las víctimas, como se ha mencionado anteriormente, predisponiendo el desarrollo de trastornos mentales, pero también en la forma que la víctima echa a andar mecanismos de defensa para afrontar la agresión. En este punto es importante mencionar que a nivel individual la autoestima y el autoconcepto de las víctimas se ve gravemente dañado y que las características sociodemográficas parecen ser determinantes importantes de la reacción ante el trauma. Además, la culpa también es un factor determinante en la vivencia del trauma sexual, a diferencia de lo que sucede con algunos otros tipos de trauma (Campbell et al., 2009).

En cuanto al microsistema, Campbell y cols. explican que en los eventos de abuso sexual el ambiente inmediato de las y los afectados juega un papel muy importante, ya que la mayoría de los abusos se dan por conocidos, en sitios familiares y en múltiples ocasiones, de tal forma que las agresiones pueden darse en un ambiente de cierta forma “permisivo” o “impune” para ello. En este sentido, las primeras reacciones positivas o negativas que la víctima reciba posterior a la agresión, provenientes de su ambiente más cercano (familia y amigos), impactarán en la recuperación del trauma.

Con respecto al macrosistema, se describe de que la respuesta o el apoyo que brinde el sistema legal, así como la sociedad misma, ante la agresión sexual, serán de vital importancia para la evolución del trauma. En sociedades donde se estigmatiza y culpa a las víctimas de violación suele haber un peor pronóstico hacia la recuperación.

Por último, el concepto de cronosistema hace referencia al hecho de que en los traumas de índole sexual hay una tendencia a la revictimización. Por lo tanto, las agresiones recurrentes a lo largo de la vida predisponen a peores resultados para la salud mental y física de las víctimas (Campbell et al., 2009).

La presencia de eventos estresantes distantes también se ha asociado con un incremento en el riesgo a desarrollar TEPT al experimentar un nuevo evento traumático (Figura 2). Por ejemplo, haber experimentado un mayor número de eventos traumáticos a lo largo de la vida (Sledjeski, 2008), y particularmente haber

experimentado maltrato en la infancia, incrementa el riesgo a desarrollar TEPT en la edad adulta (Scott *et al.*, 2010). En este sentido, existen datos que indican que del 21 al 50 % de los niños que han sido maltratados desarrollarán TEPT en algún momento de su vida adulta (Schuck & Splat 2019).



Figura 2: Modelo del efecto del maltrato en la infancia en el riesgo a presentar TEPT en la edad adulta (Modificado de Raabe y Spengler, 2013).

Por otro lado, en los pacientes diagnosticados con TEPT se ha observado de manera consistente comorbilidad con el trastorno límite de personalidad (TLP) (Levey *et al.*, 2017; Prados *et al.*, 2015; Pietrek *et al.*, 2013; Bornovalova *et al.*, 2013).

Se ha encontrado que al menos el 25 % de los sujetos en la población general que cuentan con el diagnóstico de alguno de estos trastornos también cumple criterios para el otro (Frías & Palma, 2015). Con base a esto se han propuesto dos teorías para explicar este fenómeno: la primera plantea que cualquiera de los dos diagnósticos puede actuar como factor de riesgo del otro. Un estudio comparativo entre diferentes trastornos de personalidad reportó que los sujetos con TLP tienden a sufrir mayor abuso sexual, probablemente relacionado con conductas de riesgo secundarias al pobre control de impulsos, característico de trastorno (Yen *et al.*, 2002). Además, algunos datos sugieren que la constante desregulación emocional puede incrementar los niveles de ansiedad, agravando la respuesta a situaciones traumáticas (Gunderson *et al.*, 1993, Axelrod *et al.*, 2005). La segunda propone que la comorbilidad se debe a que ambos trastornos comparten algunos mecanismos etiopatogénicos (Frías & Palma, 2015). Se ha encontrado que tanto los individuos con TLP como aquellos con TEPT tienen características psicopatológicas tales como anomalías en áreas de la corteza prefrontal asociadas al control cognitivo, disminución de la activación parahipocampal e incremento en la activación de la ínsula, lo que se asocia a los síntomas disociativos presentes en ambos trastornos, disminución del volumen de la amígdala y alteración del metabolismo de la misma, así como a alteraciones neuroendocrinas en respuesta al estrés (Ford & Courtois, 2014).

Asimismo, el antecedente de maltrato infantil como evento estresante distante se ha asociado con una alta comorbilidad entre el TEPT y el diagnóstico de TLP (Cattane *et al.*, 2017) y existen reportes que indican que el 92 % de estos pacientes han experimentado maltrato en la infancia (Brakemeier *et al.*, 2015). Es importante mencionar que a este constructo, que implica la presencia de múltiples

eventos traumáticos y se ha relacionado con el desarrollo de trastornos de la personalidad, se le ha definido como trauma complejo, por lo que se propone que se trata de un grupo diferente de pacientes con características particulares (Kiethermes *et al.*, 2014). Cuando existe comorbilidad entre TLP y TEPT, o trauma complejo, estas condiciones tienden a ser crónicas, hacerse más graves con el tiempo y refractarias a tratamiento, por lo que la detección de la coexistencia de ambos diagnósticos es fundamental para mejorar el pronóstico de dichos casos. (Ford & Courtois, 2014)

Estar expuesto a una gran cantidad de factores estresantes en un periodo crítico como la infancia se asocia con una desregulación de sistema endócrino que coordina la respuesta al estrés, dirigido por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Bunea *et al.*, 2017).

#### Respuesta endócrina al estrés y TEPT:

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) continúa desarrollándose a lo largo de la infancia y la adolescencia. Durante este periodo las experiencias vividas, principalmente las estresantes, juegan un papel muy importante en la modulación del ritmo basal, así como de la reactividad del eje (Tarullo y Gunnan, 2006), generando una desregulación crónica asociada a una hiperactivación del sistema (Stenz, 2017).

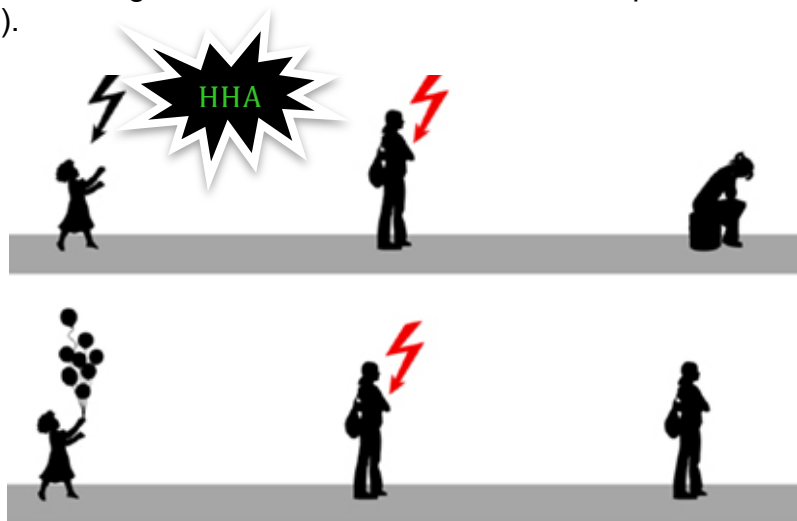


Figura 3: Modelo del efecto del maltrato en la infancia sobre la desregulación del eje HHA en el riesgo a presentar TEPT en la edad adulta (Modificado de Raabe y Spengler, 2013).

La secreción de cortisol es una respuesta fisiológica al estrés físico y emocional que ocurre tanto en situaciones que enfrentamos día a día, así como en situaciones que ponen en riesgo nuestra integridad. Ante el estrés, el hipotálamo libera el factor liberador de corticotropina, el cual a su vez estimula la liberación de hormona corticotropina, lo que se traduce finalmente en la secreción de cortisol por la glándula suprarrenal (Simsek *et al.*, 2015).

En el cerebro se encuentran dos tipos de receptores a cortisol, con funciones contrarias: por un lado están los receptores de mineralocorticoides, los cuales poseen gran afinidad por el cortisol, manteniendo el ritmo circadiano basal del eje, preparando al cuerpo para responder ante una amenaza; por otro lado, los receptores de glucocorticoides presentan menor afinidad por el cortisol y sólo se encuentran ocupados durante los picos circadianos matutinos del eje o ante situaciones de estrés, jugando un papel importante en la regulación de la secreción de cortisol (Tarullo y Gunnan, 2006).

Un incremento crónico en los niveles de cortisol y ocupación de los receptores de glucocorticoides se ha reportado en personas que han sufrido maltrato en la infancia. La secreción de glucocorticoides secundario a situaciones de estrés afecta la regulación de moléculas relacionadas con la plasticidad neuronal, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Buselli *et al.*, 2019). Lo anterior se ha asociado con una reducción de la plasticidad neuronal, así como en una desregulación de los circuitos neuronales que interpretan las amenazas del ambiente. Esto impacta posteriormente en la duración y magnitud de las respuestas al estrés e incrementa el riesgo para desarrollar TEPT en la edad adulta (Tarullo y Gunnan, 2006).

#### Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF):

En los últimos años se le ha brindado especial atención al BDNF, una neurotrofina importante en el desarrollo del sistema nervioso central que propicia la supervivencia y diferenciación de poblaciones neuronales y participa en el crecimiento axonal y dendrítico de las neuronas (Martinez-Levy y Cruz-Fuentes 2014), mecanismos asociados a los procesos de memoria y aprendizaje (Pruundsild, 2007).

En modelos animales en los que se simulan situaciones de estrés crónico y se observa la acción prolongada y persistente de glucocorticoides se ha reportado una disminución en la expresión de BDNF (Zalatel *et al.*, 2017; Kundakovik *et al.*, 2015; Van Der Heuvel *et al.*, 2016). Asimismo, se ha encontrado que el BDNF está involucrado en los procesos neuronales de adquisición e inhibición del miedo (Lu *et al.*, 2008), por lo que alteraciones en la expresión del gen podrían contribuir en la consolidación de este tipo de recuerdos, promoviendo la presentación de distorsiones cognitivas relacionadas con la falta de inhibición del miedo que forman parte de la fisiopatología del TEPT (Su *et al.*, 2015).

En este sentido, existen estudios que han evaluado la relación de los niveles periféricos de la proteína BDNF y el desarrollo de TEPT. Estos estudios se basan en reportes previos que indican que los niveles periféricos de BDNF pueden funcionar como marcadores de lo que ocurre en el SNC (Angelucci *et al.*, 2014; Su *et al.*, 2015; Dell'Osso *et al.* 2009; Matsuka *et al.*, 2012; Martinotti *et al.*, 2015; Hauck *et al.*, 2010; Zang L, 2014). En la tabla 1 se describen algunos de estos hallazgos y se destaca que, si bien la mayoría de los estudios muestran una



disminución de los niveles proteicos de BDNF, hay algunos estudios que no encuentran diferencias y otros, por el contrario, reportan un incremento de BDNF en sujetos con TEPT.

Tejido	Niveles de BDNF en pacientes con TEPT vs sin TEPT	Autores	Observaciones
Suero	↓	Angelucci <i>et al</i> , 2014	
Plasma	=	Su <i>et al</i> , 2015	BDNF aumentó con el tiempo en pacientes sin TEPT
Plasma	↓	Dell'Osso <i>et al</i> , 2009	
Suero	↑	Matsuoka <i>et al</i> , 2013	Medido 6 meses después del trauma en comparación con una medición basal
Suero	↓	Martinotti <i>et al</i> , 2015	A menor BDNF mayor severidad
Suero	↑	Hauck <i>et al</i> , 2010	En pacientes con estrés agudo comparados con TEPT
Plasma	↑	Zang L, 2014	

**Tabla 1. Niveles de BDNF detectados en suero o plasma de sujetos con TEPT en comparación con controles sin el trastorno.**

En relación con el maltrato en la infancia, se ha reportado una disminución en los niveles de suero de BDNF en niños y adolescentes que sufrieron abuso sexual en comparación con un grupo control (Simsek *et al.*, 2015). Asimismo, el maltrato en la infancia se ha asociado con una disminución en los niveles de suero de BDNF en sujetos con trastorno depresivo mayor (Grassi-Oliveira *et al.*, 2008), primer episodio psicótico (Theleritis *et al.*, 2014) y trastorno bipolar (Benedetti *et al.*, 2017). Por el contrario, se encontró un incremento en los niveles plasmáticos de BDNF en sujetos con trastornos mentales de un hospital forense, en comparación con sujetos de un hospital general, siendo importante destacar que los individuos del hospital forense presentaron mayor prevalencia de abuso sexual en la infancia y TEPT (Dotta-Panichi *et al.*, 2015).

Existen pocos estudios que han analizado la expresión (ARNm) de BDNF en sangre periférica con relación al maltrato en la infancia o al TEPT. Aas y *cols.* (2014) reportaron una disminución en la expresión de BDNF en sujetos con antecedente de maltrato en la infancia con esquizofrenia. Resultados similares se han reportado en pacientes con primer episodio psicótico (Mondelli *et al.*, 2011). En contraste, Velzen y *cols* (2016) no encontraron asociación entre el maltrato en la infancia y la expresión de BDNF en sujetos con trastorno de ansiedad y depresión. En lo que respecta al TEPT, el único estudio que encontramos reportó que los niveles de expresión de BDNF son similares entre casos y controles (Voisey *et al.*, 2019).

Es importante destacar que la expresión de BDNF no se limita a un solo transcrito. Hasta el momento se han identificado 17 transcritos diferentes y aunque todos ellos codifican para la misma proteína madura (Pruunsild et al., 2007), se ha descrito una expresión diferencial de los mismos a lo largo de la neurona, lo que les podría conferir funciones diferenciales. Por estudios piloto realizados en el laboratorio, hemos identificado que, en sangre periférica, los transcritos que muestran niveles de expresión detectables son los que contienen a los exones I, VI y IX. Este último contiene a los anteriores, por lo que se le ha denominado panNDNF, y su medición específica resulta útil para brindar una idea de la expresión global del gen (Aliana & Tapia 2008). Hasta el momento no existen estudios que hayan evaluado su expresión en relación con el maltrato en la infancia en pacientes con TEPT, por lo que este es el principal objetivo del presente estudio.

### ***Justificación.***

Se ha reportado que el maltrato en la infancia, como evento estresante distante, genera una desregulación del eje HHA que incrementa el riesgo a desarrollar TEPT en la edad adulta (ante un nuevo evento de estrés), y se ha asociado con una disminución en la plasticidad neuronal que pudiera reflejarse en cambios en los niveles plasmáticos de la proteína BDNF.

Asimismo, el maltrato en la infancia, como evento estresante distante, se ha asociado con una alta comorbilidad en sujetos con TEPT.

No existen datos sobre la expresión (ARNm) de BDNF en pacientes TEPT, y su relación con el maltrato en la infancia.

### ***Pregunta de investigación.***

¿Existen diferencias en la expresión panBDNF (IX) en sujetos con TEPT en comparación con sujetos sin el diagnóstico? Y de ser así, ¿existen variaciones en la misma expresión al contar con antecedente de maltrato infantil?

### ***Hipótesis.***

Los sujetos con TEPT y maltrato en la infancia mostrarán una disminución en los niveles de ARNm de BDNF en comparación con los sujetos con TEPT sin historia de maltrato en la infancia y con los sujetos sin TEPT.

Asimismo, los sujetos diagnosticados con TEPT que cuenten con antecedente de maltrato infantil no sólo cumplirán criterios diagnósticos para TLP, concordando con lo reportado en la literatura, sino que mostrarán una asociación entre la gravedad del maltrato y la gravedad de los síntomas de ambos trastornos.

### **Objetivo general.**

Analizar cambios en la expresión de BDNF en sujetos con diagnóstico de Trastorno por Estrés Postraumático por violencia sexual en comparación con sujetos sin esta condición.

Comparar la expresión de BDNF en sujetos con diagnóstico de TEPT por violencia sexual con la de los sujetos sin esta condición.

### **Objetivo Particular**

Analizar si existe correlación entre la gravedad de los diagnósticos comórbidos en el grupo de casos, principalmente TLP.

### **Objetivos Secundarios**

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los casos con TEPT.
2. Analizar la expresión de BDNF en relación al antecedente de maltrato en la infancia en los grupos de estudio.
3. Explorar a través de los instrumentos ITT y CTQ-SF si existe correlación entre el tipo de maltrato reportado y la gravedad del TEPT.

### **Material y Métodos**

Se invitó a participar a pacientes, así como al personal del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, al proyecto titulado **Variaciones en la expresión de los transcritos del gen BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) en pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático y antecedente de maltrato infantil vs pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático sin antecedente de maltrato infantil.**

Para quienes se interesaron en participar se proporcionó la información sobre el estudio y el proceso de participación, se brindó una carta de consentimiento informado que se firmó en aquellos casos que aceptaron participar de forma voluntaria. Posteriormente, con ayuda del personal de laboratorio clínico, se tomó una muestra de sangre, que se coordinó con el laboratorio de genética para lograr el procesamiento de las mismas a la brevedad y evitar así su degradación.

Posteriormente, una vez que las participantes se encontraban con mayor estabilidad de los síntomas por los que fueron hospitalizadas, se realizó la evaluación clínica empleando cuatro instrumentos auto-aplicables y 3 aplicados por el clínico. En los casos que no fue posible evaluar durante la estancia hospitalaria y para las participantes asistentes a Consulta Externa, se acordó una cita subsecuente para dicha evaluación.

Para el caso de la muestra control se parearon sujetos por sexo y edad que cumplieran con los criterios de inclusión y que laboraran en el INPRFM. Se aplicó la escala SCL-90 para medir distrés psicológico, ya que se contempló como criterio de exclusión. En los individuos que otorgaron el consentimiento válidamente informado, se procedió a tomar la muestra de sangre y nuevamente llevarla al laboratorio a la brevedad para ser procesada. Se realizaron las evaluaciones clínicas correspondientes y se consideró como criterio de exclusión el presentar antecedente de maltrato en la infancia de moderado a extremo.

Todas las entrevistas e instrumentos fueron realizados y supervisados por un clínico con experiencia en la evaluación y manejo de personas expuestas a experiencias traumáticas y con trastornos relacionados a dichos eventos.

La información de las entrevistas clínicas y las cartas de consentimiento informado, que incluyeron nombre u otros datos personales, fueron resguardadas en un archivero de uso exclusivo y que solo pudo ser consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Estos datos se asociaron a códigos alfa-numéricos, que fueron los únicos utilizados para rotular las muestras biológicas y para conformar las bases de datos del proyecto, haciendo imposible la identificación de los participantes. Si los resultados de esta investigación son presentados en conferencias académicas o publicados en artículos científicos, la identidad de los participantes no será revelada.

### ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.***

En los Servicios de Consulta Externa o de Hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría (INPRFM) se realizó la identificación de individuos que cumplieran con los siguientes:

Criterios de inclusión para el grupo estudiado:

- Que tuvieran entre 18 y 50 años de edad al momento de ingresar al estudio.
- Que cumplieran criterios diagnósticos para TEPT, según el DSM-5.
- Que el evento traumático detonante del **TEPT fuera abuso sexual por violación.**
- Que fueran capaces de leer y escribir.
- *\* En la propuesta original habíamos planteado separar a este grupo en individuos con abuso en la infancia grave-extremo vs mínimo-moderado, basados en la escala de CTQ. Sin embargo, por las circunstancias que estableció la contingencia sanitaria por COVID-19, este el grupo TEPT con abuso mínimo-moderado no se logró coleccionar.*

Criterios de exclusión para el grupo estudiado:

- Que posterior a la evaluación psiquiátrica cumplieran con criterios diagnósticos para cualquier trastorno psicótico.

Criterios de inclusión para el grupo control

- Que tuvieran entre 18 y 50 años de edad al momento del ingreso al estudio.
- Que laboraran en cualquier área del Instituto o que fueran estudiantes de licenciatura o posgrado.
- Que fueran capaces de leer y escribir.

Criterios de exclusión para el grupo control:

- Que las personas reportaran algún tipo de distrés psicológico, medido con la escala SCL-90.

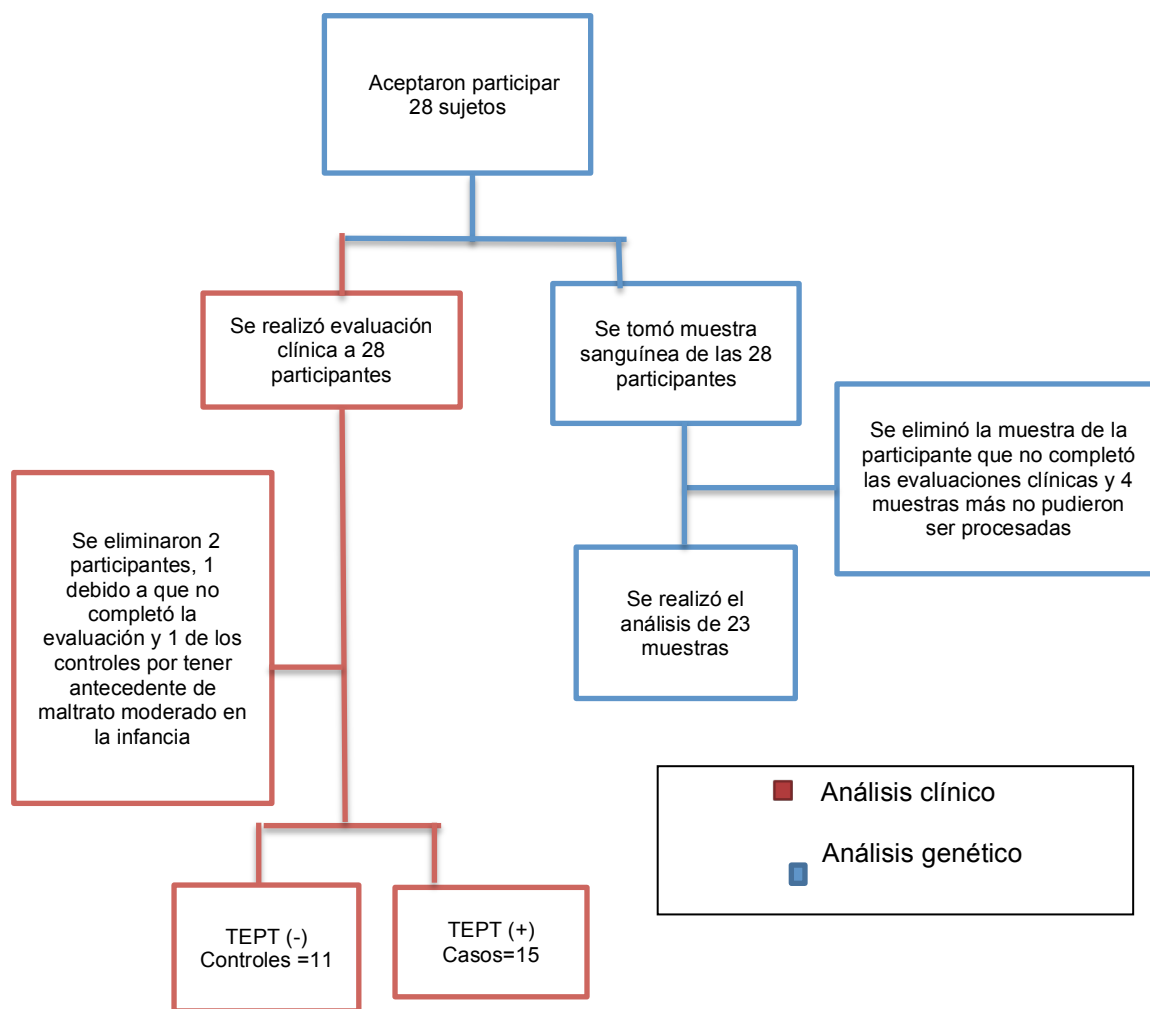
### **Definición operacional de las variables.**

Variable Dependiente	Definición	Valores de la Variable	Escala
Expresión de BDNF	ARNm	Número de veces	Continua

Variable Independiente	Definición	Valores de la variable	Escala
<b>Maltrato infantil</b>	Evaluación del antecedente de maltrato infantil, entendido por abuso físico, emocional o sexual, negligencia emocional y/o física, mediante la escala autoaplicable Cuestionario de experiencias traumáticas versión corta (CTQ-SF) o el inventario de trauma temprano (ITT)	<b>CTQ-SF</b> Mínimo (<36 pts) Moderado (>36 <51 pts) Grave (>51 <69) Extremo (>69 pts)  <b>ITT</b> Nada-mínimo (0-5) Leve (6-15) Moderado (16-36) Grave (>36)	Cualitativa ordinal
<b>Trastorno límite de personalidad</b>	Cumple criterios diagnósticos DSM-5 para TLP, mediante evaluación por SCID-II y DIB-R	Presente  Ausente	Cualitativa nominal, dicotómica

### **Población a estudiar.**

Basados en estudios previos que realizamos en el laboratorio en individuos control, se calculó el tamaño de muestra con el programa SigmaStat, tomando en cuenta la variabilidad en la expresión de BDNF. Este cálculo se hizo tomando en cuenta un poder estadístico del 80 %. Los resultados nos indicaron una **N=12 por cada grupo de estudio.**



**Fig 4. Modelo para la conformación de grupos según criterios de selección en el presente proyecto: a) Grupo control, b) Grupos de estudio. Se tomó en cuenta el evento de abuso de sexual por violación como factor detonante del TEPT, mientras que el antecedente de maltrato infantil (nulo-leve/moderado-grave) se tomó en cuenta como eventos estresantes distantes.**

### ***Instrumentos de medición.***

#### **Lista verificación de TEPT para el DSM-5 (PTSD Checklist for DSM-5, PCL-5).**

Es un instrumento autoaplicable de 20 reactivos que evalúa cada uno de los 20 síntomas de TEPT del DSM-5 y su aplicación toma entre 5 a 10 minutos. Fue desarrollada para realizar tamizaje del TEPT, establecer el diagnóstico de TEPT de forma provisional (hasta realizar una evaluación clínica específica o una entrevista estructurada para TEPT), y para evaluar la gravedad y vigilar los cambios sintomáticos durante y después del tratamiento (Weathers et al, 2013).

Se puntúa la intensidad del malestar respecto a cada uno de los 20 síntomas experimentados durante el último mes, en una escala tipo Likert de 0 a 4 (0=Nada, 1=Poco, 2=Moderadamente, 3=Bastante, 4=Extremadamente), sumando cada

reactivo y obteniendo una puntuación global de gravedad que puede ir de 0 a 80 puntos.

Se propone un punto de corte de 33 para establecer el diagnóstico provisional del TEPT, una reducción de 5 puntos como indicador de respuesta y una reducción de 10 puntos para establecer una mejoría clínica significativa (Blevins *et al.*, 2015).

**Cuestionario de trauma en la infancia (*Childhood Trauma Questionnaire, brief versión, CTQ-SF*).** El CTQ original es un instrumento autoaplicable de 70 reactivos que se utiliza para evaluar negligencia y abuso en la infancia. La versión corta cuenta con 28 ítems y evalúa cinco tipos de maltrato en la infancia: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física. (Bernstein *et al.*, 2001). Los ítems se puntúan del 1 al 5 en una escala tipo Likert (de 1=nunca, a 5=casi siempre).

La versión en español fue validada por Hernández y colaboradores, encontrando validez y confiabilidad interna adecuadas (Hernández *et al.*, 2013). Cada tipo de maltrato se puntúa de acuerdo a una escala de gravedad (mínimo, moderado, grave, extremo), lo mismo para la puntuación total de la escala. Cuenta con 3 ítems que no forman parte de las subescalas, que muestran la minimización de los síntomas por el individuo, si puntúa 5 en alguno de ellos (MacDonald *et al.*, 2016).

**Escala de TEPT administrada por el clínico, para el DSM-5 (*Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5, CAPS-5*).** Es el estándar de oro en la evaluación de TEPT. Es una entrevista estructurada de 30 elementos que se puede usar para hacer un diagnóstico actual (pasado mes) de TEPT, hacer un diagnóstico de por vida de TEPT, evaluar los síntomas de TEPT durante la semana pasada. Además de evaluar los 20 síntomas DSM-5 de TEPT, el inicio y la duración de los síntomas, la angustia subjetiva, el impacto de los síntomas en el funcionamiento social y ocupacional, la mejoría de los síntomas desde una administración previa, la validez de respuesta general, la gravedad general del TEPT y las especificaciones el subtipo disociativo (despersonalización y desrealización).

Para cada síntoma, se proporcionan preguntas estandarizadas. Fue diseñada para ser administrado por médicos y clínicos que tienen un conocimiento práctico del trastorno por estrés postraumático. La entrevista completa toma de 45 a 60 minutos para administrarla. El evaluador combina información sobre la frecuencia y la intensidad de los reactivos para obtener la calificación de gravedad. La puntuación total de gravedad se calcula al sumar los 20 síntomas del DSM-5 de TEPT (Weathers *et al.*, 2013).

**Lista de Verificación de 90 Síntomas (*Symptom Check List, SCL-90*).** Es una escala de síntomas que evalúa el “grado subjetivo de distrés psicológico” que experimenta una persona durante la semana previa a la aplicación. Se trata de un instrumento autoaplicable que puede emplearse tanto en sujetos de población general como en quienes tienen alguna patología, por lo que puede emplearse como un instrumento de tamizaje que permite evaluar y detectar psicopatología, a

partir de la intensidad del estrés referido por el sujeto en un periodo que comprende una semana previa al día de la aplicación (Derogatis et al., 1976).

El instrumento cuenta con 90 reactivos que se responden con una escala tipo Likert de cinco puntos, desde cero («nada») hasta 4 («extremadamente »).

Los reactivos se agrupan en 9 dimensiones, que son:

**Somatización:** evalúa el malestar percibido por el sujeto y relacionado con diferentes disfunciones corporales (cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios, etc).

**Obsesiones y compulsiones:** incluye síntomas del síndrome clínico obsesivo compulsivo, como son los pensamientos, acciones e impulsos que vivenciados como imposibles de evitar o no deseados.

**Sensibilidad interpersonal:** detecta la presencia de sentimientos de inferioridad e inadecuación, en especial en relación a la comparación con otras personas.

**Depresión:** una muestra representativa de las principales manifestaciones clínicas de un trastorno depresivo (estado de ánimo bajo, falta de motivación, poca energía vital, sentimientos de desesperanza, ideación suicida).

**Ansiedad:** evalúa la presencia de signos generales de ansiedad, tales como nerviosismo, tensión, ataques de pánico, miedos.

**Hostilidad:** evalúa pensamientos, sentimientos y acciones característicos de la presencia de afectos negativos de enojo.

**Ansiedad fóbica:** evalúa las respuestas persistentes de miedo a personas, lugares, objetos o situaciones específicas, identificadas como irracionales y desproporcionadas en relación con el estímulo que las provocan.

**Ideación paranoide:** evalúa comportamientos paranoides en el ámbito del pensamiento (pensamiento proyectivo, suspicacia, temor a la pérdida de autonomía).

**Psicoticismo:** representa una dimensión continua de la experiencia humana que incluye síntomas como alucinaciones auditivas, control del pensamiento, pensamientos mesiánicos, etc.

Las puntuaciones de todas las dimensiones arrojan un Índice Global de Gravedad, el cual resulta un buen indicador del nivel actual de la gravedad del malestar. Combina el número de síntomas reconocidos como presentes con la intensidad del malestar percibido y se calcula sumando las puntuaciones obtenidas en las nueve dimensiones de síntomas y dividiéndolo entre el total de respuestas.

Este instrumento ha sido traducido a distintos idiomas y validado en poblaciones diversas, incluyendo la mexicana (Cruz-Fuentes et al., 2005).

**Inventario de Trauma Temprano (ITT).** Es una entrevista de 56 reactivos que evalúa las experiencias traumáticas previas a la edad de 18 años en cuatro dominios: abuso físico, abuso emocional, sexual y trauma general. Esta escala se administra en aproximadamente 45 minutos (Bremner et al., 2000).

Cada dominio cuenta con una introducción que consta de una pregunta abierta en la cual se evalúa de manera general acerca de sus experiencias en relación a un dominio específico y se le permite al individuo contar su experiencia en sus propias palabras. Posterior a este cuestionamiento inicial se realizan una serie de



preguntas estructuradas para cada dominio (24 para trauma general, 9 para abuso físico, 8 para abuso emocional y 15 para abuso sexual). Si la respuesta es positiva, se interrogan datos acerca de la frecuencia, la duración y el perpetrador. En consecuencia, el ITT evalúa la frecuencia de las experiencias traumáticas para cada ítem en diferentes periodos del desarrollo o periodos académicos. También evalúa la edad de inicio del abuso y cuándo se detuvo, el perpetrador del abuso y el impacto del evento en el individuo al momento.

Además, nos permite obtener un “índice de gravedad de trauma temprano” (ETI Childhood Trauma Severity Index) para cada dominio, los cuales se suman para obtener un índice combinado, permitiendo obtener una variable continua de abuso. El índice se obtiene al multiplicar la frecuencia en que cada evento se realizó por los años de duración, luego sumando el total de los cuatro dominios.

### **Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos de la Personalidad (SCID-II).**

La Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de Personalidad del DSM-IV (SCID-II) (Spitzer et al., 1989) es una entrevista semiestructurada que puede usarse para formular diagnósticos de forma tanto categorial (presente o ausente) como dimensional.

**Entrevista clínica revisada para pacientes con trastorno límite de personalidad (Diagnostic Interview for Borderlines- Revised).** Es una entrevista estructurada para evaluar criterios de diagnóstico en TLP. Consta de 125 ítems, de los que se derivan 22 frases resumen que pueden tomar tres valores (0=No; 1=Sí; 2=Probable). Las frases resumen a su vez dan cuatro ámbitos de contenido: afectividad, cognición, conductas impulsivas y relaciones interpersonales, y se tarda en administrar de 45 a 60 minutos. Esta escala tiene una alta validez discriminativa, pero también brinda información sobre la gravedad del diagnóstico.

### ***Recolección de muestras y procesamiento.***

#### Expresión de los transcritos de BDNF:

De todos los participantes en el estudio se tomó una muestra de sangre de 6 ml, se extrajo el buffy coat y posteriormente se aisló el ARN según la metodología descrita por Chomczynski y Sacchi (1987). Las muestras que cumplieron con los parámetros de calidad y pureza adecuados según los resultados obtenidos con el espectrofotómetro NanoDrop ( $A_{260}/A_{280}= 1.8-2.2$  y  $A_{260}/A_{230}=1.5-2.0$ ) y de integridad del ARN evaluado por un gel de electroforesis, se procesaron para analizar la expresión de BDNF por PCR en tiempo real.

Para ello, un  $\mu\text{g}$  de ARN fue convertido a cDNA con el kit de invitrogen (M-MLV RT; Invitrogen, Carlsbad, CA, USA; Catalog: 28025-013). Se analizó la expresión de transcritos de IX de BDNF por PCR en tiempo real con sondas taqman y se utilizó como gen endógeno a GAPDH (Martínez-Levy, 2016).

**Diseño de estudio.**

Se realizó un estudio transversal, comparativo (casos y controles) (Rothman KJ, 2012).

**Análisis estadístico.**

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS versión 25.0.

Se realizó estadística descriptiva para reportar las características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

Se utilizó  $\chi^2$  o Fisher para asociaciones entre variables dicotómicas según fuera apropiado y correlación de Pearson para variables continuas.

Para el análisis de expresión de BDNF se realizaron T para muestras independientes para comparar con variables dicotómicas, y análisis de varianzas cuando se separaron los grupos en función del antecedente de maltrato en la infancia.

**Consideraciones Éticas.**

Esta investigación se llevó a cabo bajo los principios bioéticos de la declaración de Helsinki (1964).


Los investigadores se aseguraron de que la participación de cada uno de los sujetos se realizara de manera voluntaria, llevando a cabo el proceso de consentimiento válidamente informado en cada caso, lo que se respaldó mediante la firma por cada participante, investigador y un testigo, de una carta de consentimiento informado.

Se trató de un proyecto de investigación con riesgo mínimo para la integridad de los participantes, ya que es un estudio transversal en el que se realizaron procedimientos de evaluación diagnóstica comunes (aplicación de entrevistas e instrumentos de evaluación de gravedad de TEPT).

La toma de muestra de sangre se realizó sólo una vez, con material nuevo y completamente estéril. Esta toma de muestra podía ocasionar dolor durante la punción y/o una equimosis en la zona, que desaparecería espontáneamente unas horas o pocos días después.

Durante las entrevistas y cuestionarios, se podían abordar temas sensibles para el participante, relacionados con experiencias traumáticas recientes o de la infancia, por lo que cuando algún sujeto manifestó inquietud, se le brindó la atención necesaria (contención verbal o prescripción farmacológica necesaria) para manejarlo hasta que se sintiera estable.

### Cronograma de actividades

	Julio-agosto 2019	Marzo 2020	Marzo-junio 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021
Elaboración de anteproyecto y aprobación por el comité de ética						
Continuación de recolección de la muestra <i>(Se detuvo la recolección debido a la pandemia por COVID-19)</i>						
Análisis de muestra biológica						
Concentración de resultados						
Entrega de avances						
Análisis de resultados						
Entrega de tesis final						

\*La muestra ya empezó a ser recolectada dado que este proyecto forma parte de un proyecto más amplio, titulado: “Cambios en la metilación y expresión de genes candidatos asociados al maltrato infantil en relación al diagnóstico de trastorno por estrés postraumático” a cargo de la Dra. Gabriela A. Martínez Levy. Este protocolo fue aprobado por el comité de ética el 4 de marzo de 2019 (Ref:CEI/M/028/2019)

## **RESULTADOS**

### **Características sociodemográficas de la muestra**

Aceptaron participar 28 sujetos de sexo femenino (12 trabajadoras del INPRFM, 2 usuarias del Servicio de Consulta Externa y 14 participantes hospitalizadas); se tomaron muestras sanguíneas de todas las participantes, sin embargo, para el análisis clínico sólo se incluyeron 26, ya que una no pudo completar las evaluaciones y se excluyó una participante del grupo control por reportar maltrato infantil moderado.

Para el análisis genético se incluyeron sólo 23 muestras, una se eliminó al no lograr completar las evaluaciones clínicas y 4 más no tuvieron los criterios de calidad para poder hacer los análisis de expresión.

Para corroborar y evaluar el diagnóstico de TEPT se aplicaron las escalas PCL-5 y CAPS-5. Al aplicar las escalas CTQ-SF e ITT se identificaron únicamente 3 casos con maltrato mínimo-moderado.

La edad promedio para los sujetos con TEPT fue de  $24.43 \pm 6.44$  y para el grupo control de  $27.41 \pm 2.47$ . Para la escolaridad en el grupo de sujetos con TEPT la media fue de  $13.31 \pm 2.21$  y la de los sujetos sin TEPT  $17.66 \pm 1.82$ ; se encontró una diferencia significativa entre grupos ( $t=5.6$ ,  $gl=25$ ,  $p \leq 0.001$ ).

Para el grupo con TEPT, 86.6 % se encontraban sin pareja y 12.5 % con pareja, y en el grupo sin TEPT 50 % se encontraban con pareja y 50 % sin pareja; mostrando diferencias significativas entre los grupos ( $\chi^2=4.3$ ,  $gl=1$ ,  $p \leq 0.05$ ).

### **Características clínicas de las participantes**

Todas las participantes con TEPT ( $n=15$ ) presentaron al menos un diagnóstico comórbido al momento de la evaluación. El diagnóstico comórbido más común fue trastorno de ansiedad generalizada en 93.3 % ( $n=14$ ), seguido del trastorno depresivo persistente en 53.3 % ( $n=8$ ); se reportaron trastornos de la conducta alimentaria en el 13.3 % ( $n=2$ ). Todas las pacientes presentaron el diagnóstico de TLP, que se describirá más adelante.

En este grupo, 20 % ( $n=3$ ) presentaron sólo un diagnóstico comórbido, 26.7 % ( $n=4$ ) dos diagnósticos, 46.7 % ( $n=7$ ) tres diagnósticos y 6.67 % ( $n=1$ ) cuatro diagnósticos comórbidos.

Todas las participantes con TEPT estaban siendo tratadas; la duración promedio del tratamiento para ellas fue de  $3.59 \pm 0.7$  meses. Todas las participantes evaluadas ( $n=15$ ) estaban recibiendo antidepresivos, de los cuales el 86.7 % recibía un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina ( $n=13$ ) y 13.3 % un antidepresivo dual ( $n=2$ ). Con respecto a fármacos antipsicóticos, el 60 % ( $n=9$ )

tenían como parte de su tratamiento dichos medicamentos, y 86.7% (n=13) recibían benzodiacepinas.

### **Antecedente de maltrato en la infancia.**

Se evaluó el antecedente de maltrato infantil mediante dos escalas independientes: se utilizó la versión hetero-aplicada del inventario de trauma temprano (Early Trauma Inventory) traducido al español, y la versión corta del cuestionario de trauma en la infancia (Childhood Trauma Questionnaire).

Con respecto al primero, para fines de este estudio, dado que el artículo original (Bremner 2000) no especifica puntos de corte, la puntuación total se dividió en cuartiles, para tener una escala de gravedad de la siguiente forma: *Nada-Mínimo 0-5, Leve 6-15, Moderado 16-36, Grave > 36*; sin embargo, para facilitar el análisis, posteriormente se agruparon dichas puntuaciones en dos categorías: *Mínimo-moderado 0-15, y Grave-extremo > 15*.

Se encontró una media de 4.83 en la puntuación total para el grupo de casos, contra una media de 30 para el grupo de controles. Se reportó maltrato moderado en 33.3% (n=5) de las participantes y 46.7% (n=7) reportó maltrato grave.

Para los dominios específicos que componen la escala (trauma en general, abuso físico, abuso emocional y abuso sexual), se compararon las medias según lo reportado para el grado de afectación en cada dominio, entre casos y controles. Las posibles respuestas se registraron en escala tipo Likert tomando en cuenta que *+3 era extremadamente positivo, +2 moderadamente positivo, +1 levemente positivo, 0 sin efecto, -1 levemente negativo, -2 moderadamente negativo, -3 extremadamente negativo*.

Para el grupo de casos se encontró que para todos los dominios de abuso físico y abuso sexual las participantes consideraban ser afectadas de forma extremadamente negativa en la actualidad (media= -2.26), con repercusiones en el ámbito laboral y escolar, así como en sus relaciones interpersonales. El abuso emocional fue el que se puntuó también con una afectación extremadamente negativa para la actualidad, el ámbito laboral, y las relaciones interpersonales (medias de -2.4, -2.2 y -2.46, respectivamente). En el caso del dominio de trauma en general se observó una valencia más positiva para la afectación actual (media -1.66), y en el caso del dominio de abuso físico se observó mayor afectación en el área de las relaciones interpersonales, obteniendo una valencia media de -1.89.

En cuanto al CTQ-SF, para el análisis de maltrato en la infancia se agrupó en *nada-mínimo total ≤36, leve-moderado total 36-51, moderado-grave 52-68, grave-extremo ≥69* (Bernstein y Fink, 1998).

En este caso, encontramos que para el grupo control todas las participantes reportaron algún tipo de maltrato durante la infancia, sin embargo ninguna de ellas lo presentó en grado grave-extremo; la gravedad más alta fue de moderado a grave en una participante de este grupo. Del grupo de casos, 66.7 % (n=10) puntuaron para maltrato grave-extremo, 13.3 % (n=2) para moderado-grave (2) y 20 % (n=3) para leve-moderado, y ninguna para la categoría de nada-mínimo.

Al analizar lo reportado por la escala para cada categoría de maltrato se observó que la categoría puntuada más grave fue abuso emocional para el grupo de casos, en un 80 % (n=12), seguida del abuso físico y sexual en igual proporción de 60 % (n=9); para el grupo control se encontró abuso sexual moderado-grave en 16.7 % (n=2) de las participantes y abuso emocional grave-extremo en 8.3 % (n=1) de la población.

### ***Evaluación del Trastorno por Estrés Postraumático.***

Para la evaluación del trastorno por estrés postraumático se aplicó la versión validada al español del checklist de síntomas de TEPT (PCL-5) y la versión en español de la escala de TEPT administrada clínicamente (CAPS-5).

La puntuación del PCL-5 para el grupo con TEPT fue diagnóstica. Ningún control puntuó por arriba de 33, el cual es el punto de corte para establecer el diagnóstico (Bovin *et al* 2016).

**Tabla 4. Severidad del maltrato infantil total y por categorías según CTQ-SF**

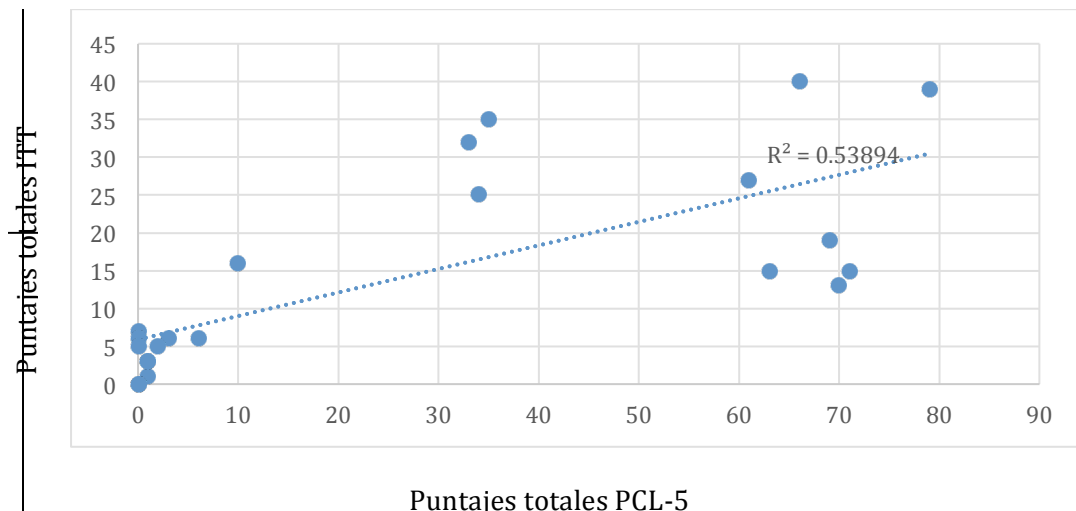
Total= 100 (27)	TEPT (+) %(n)
CTQ-SF Nada-Mínimo	0
CTQ-SF leve moderado	20 (3)
CTQ-SF moderado-grave	13.3 (2)
CTQ-SF grave-extremo	66.7 (10)
Abuso emocional	
Nada-mínimo	0
Leve-moderado	13.3 (2)
moderado-grave	6.7 (1)
grave-extremo	80 (12)
Abuso físico	
Nada-mínimo	13.3 (2)
Leve-moderado	20 (3)
moderado-grave	6.7 (1)
grave-extremo	60 (9)
Abuso sexual	
Nada-mínimo	6.7 (1)
Leve-moderado	0
moderado-grave	33.3 (5)
grave-extremo	60 (9)
Negligencia emocional	
Nada-mínimo	20 (3)
Leve-moderado	6.7 (1)
moderado-grave	40 (6)
grave-extremo	33.3 (5)
Negligencia física	
Nada-mínimo	13.3 (2)
Leve-moderado	13.3 (2)
moderado-grave	46.7 (7)
grave-extremo	26.7 (4)

Todas las participantes para el grupo de casos cumplieron el criterio A según el DSM-5 para trastorno por estrés postraumático, habiendo experimentado el evento en primera persona.

Con respecto a la gravedad del TEPT, se encontró que 20 % (n=3) presentaron el diagnóstico con gravedad umbral-moderado, 33.3 % (n=5) presentaron el diagnóstico grave-notablemente elevado, y 46.7 % (n=7) presentaron el diagnóstico extremo-incapacitante, según la CAPS-5.

En el grupo de casos se encontró una correlación significativa con mayor número de diagnósticos comórbidos y mayor gravedad de TEPT, medido con la PCL-5 ( $r = .890$   $P < .001$ ) y con la CAPS-5 ( $r = .880$   $P < .001$ ).

Asimismo, encontramos que a mayor maltrato en la infancia hubo una mayor gravedad del TEPT, medido con la PCL-5 ( $r = .75$   $P < .001$ ) y la puntuación de CTQ-SF. (Figura 5)



**Fig 5. Relación de la severidad del maltrato en la infancia y el TEPT**

El 66.7 % (n=10) de las participantes presentaban síntomas disociativos y 33.3 % (n=5) no los presentaban. El 20 % (n=3) reportaron inicio retardado de los síntomas de TEPT.

**Tabla 5. Severidad y características del TEPT según CAPS-5 en el grupo de casos**

N=15	% (n)
Moderado	20 (3)
Grave	33.3 (5)
Extremo- incapacitante	46.7 (7)
Con síntomas disociativos	66.7 (10)
Sin síntomas disociativos	33.5(5)
Con síntomas retardados	20% (3)
Sin síntomas retardados	80% (12)

### **Evaluación del trastorno límite de la personalidad.**

Se exploró el diagnóstico de TLP mediante dos instrumentos: por un lado, la entrevista clínica estructurada para los trastornos de personalidad del eje II DSM-IV (SCID-II, por sus siglas en inglés), y también con la escala diagnóstica para trastorno límite de la personalidad (DIB-R).

Para el grupo de casos, todas las participantes fueron diagnosticadas con trastorno límite de la personalidad, según ambos instrumentos.



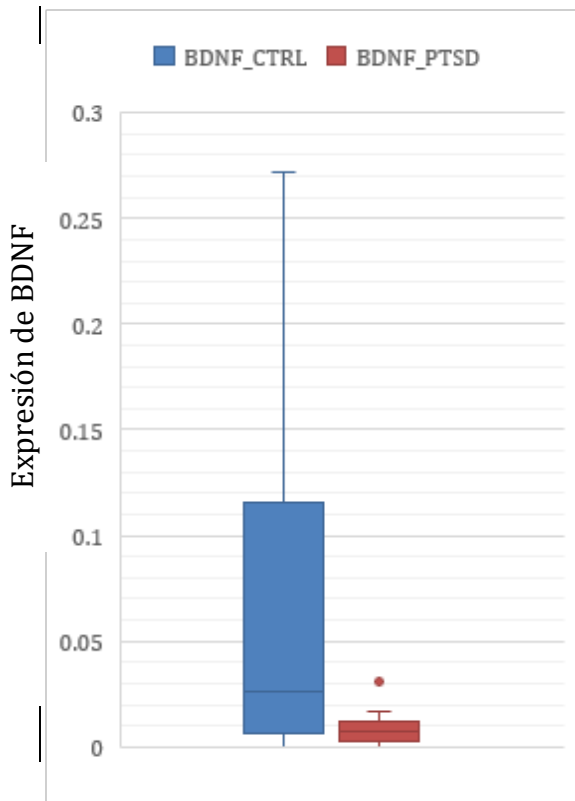
En la puntuación del SCID-II se obtuvo una puntuación media de 10.86 para los ítems de TLP para el grupo de casos, y una puntuación media de 1.4 para el grupo control, siendo el punto de corte para establecer el diagnóstico >4.

En la escala DIB-R se obtuvo una puntuación media de 38.8 para el grupo con TEPT, y de 6.75 para el grupo control, siendo el valor de corte >7.

Se encontró una relación significativa entre la gravedad del TLP y la gravedad del TEPT a través de las puntuaciones totales del CAPS-5 y DIB-R ( $r=.81$   $p=>.001$ ).

### **Expresión del gen Factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF.**

Se obtuvieron resultados de las muestras sanguíneas de 23 participantes (11 casos y 12 controles). Las muestras restantes no cumplieron con los criterios de calidad para los análisis de expresión en tiempo real.

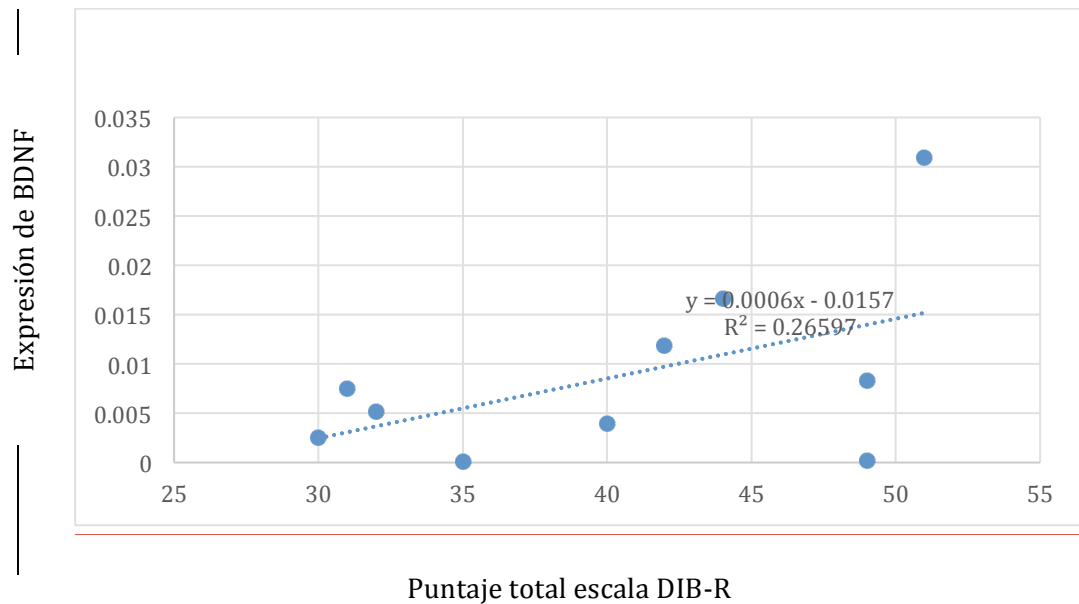


**Fig 6. Expresión de BDNF en participantes con TEPT vs participantes sin TEPT**

Se compararon las medias de los niveles de expresión para ambos grupos. Para el grupo de casos se obtuvo una media de  $\bar{x}=.009 \pm .009$ , y para el grupo de controles de  $\bar{x}=.061 \pm .082$ . Se obtuvo una tendencia que mostró menores niveles de expresión en el grupo de casos ( $t=-2.17$   $gl=11$   $p= .052$ ). Será necesario incrementar el tamaño de muestra para asegurar la diferencia en la expresión de BDNF en estos dos grupos (Figura 6).

Analizamos la expresión de BDNF entre las participantes con TEPT con maltrato extremo ( $\bar{x}=0.011 \pm .011$ ,  $n=7$ ), en comparación con aquellos casos que tuvieron maltrato mínimo, moderado o grave ( $\bar{x}=0.006 \pm .005$ ,  $n=4$ ). Aunque se observa que las participantes con TEPT y maltrato mínimo, moderado o grave, muestran más bajos niveles de expresión de BDNF que las que tienen maltrato extremo, este efecto no fue significativo ( $t= -.82$ ,  $gl= 9$ ,  $p=.43$ ), pero nos parece sumamente interesante y será necesario seguir incrementando el tamaño de muestra de individuos sin maltrato extremo para entender mejor cómo se correlacionan estas variables.

Finalmente, en el grupo de casos con TEPT analizamos la expresión de BDNF en relación a la gravedad del TLP medido con el DIB-R, pero no encontramos ningún efecto significativo (Figura 7)



**Fig. 7 Expresión de BDNF en relación con el puntaje total de la escala DIB-R**

## Discusión

Dadas las condiciones que se dieron a partir de la pandemia por Covid-19, el tiempo de recolección de muestra se redujo considerablemente. La afluencia de usuarios al Instituto Nacional de Psiquiatría disminuyó y los servicios no esenciales del mismo permanecieron cerrados durante gran parte del año 2020, por lo que la evaluación clínica, la toma de muestras y el análisis de éstas se vio interrumpido. Secundario a ello se tuvieron que hacer ajustes al presente estudio, logrando finalmente una muestra de 28 participantes, todas mujeres, de las cuales se logró evaluar clínicamente a 27 y medir expresión de BDNF en 23.

Se recolectaron muestras de participantes en su mayoría provenientes del servicio de hospitalización. Esto podría representar un sesgo para las evaluaciones clínicas ante la agudización de los síntomas psiquiátricos. Sin embargo, se procuró evaluar a los casos en su última semana de hospitalización, previo a ser egresadas por mejoría, o incluso se citaron posterior a haber sido egresadas, una vez presentaran estabilidad clínica.

Se evaluó una muestra con una variación de edad de entre 18 y 41 años, dado que, aunque se han visto diferencias en los niveles de expresión de BDNF en diversas etapas de la vida, según lo reportado por McKinney *et al.* 2015, una disminución en la expresión de BDNF se ha reportado a partir de los 50 años, por lo que la edad no debió representar un sesgo en nuestro estudio. De hecho, al hacer la correlación entre la edad y la expresión de BDNF, no encontramos ningún efecto ( $r=-0.08$ ,  $p \geq 0.05$ ).

En cuanto a la escolaridad, hubo una diferencia significativa de 4.35 años ( $p < .001$ ), consistente con lo reportado en la literatura, en donde se ha encontrado tener menor nivel educativo como factor de riesgo para desarrollar TEPT (Brewin *et al.* 2000). Se han encontrado también como factores de riesgo los recursos cognitivos y económicos para el desarrollo de TEPT, siendo ambos limitantes del desarrollo educativo, por lo que se deduce que entre menos recursos cognitivos y menos recursos económicos, se tendrá un menor nivel educativo y por ende mayor riesgo de desarrollar TEPT ante un evento traumático.

Por otro lado, en relación con el maltrato infantil, ha sido ampliamente descrita la relación entre sufrir violencia durante la infancia con un pobre desarrollo social (Brakemeier *et al.* 2018, Brunea *et al.* 2017, Méndez-López C, Pereda N 2019, Scott *et al.* 2010, Schuk *et al.* 2019). Se sabe que, a mayor adversidad en la infancia, menor desarrollo social del individuo, y que ello contribuye de forma importante al desarrollo de patologías mentales (Sledjeski *et al.* 2008, Tarullo *et al.* 2006).

Particularmente encontramos que, a mayor gravedad del maltrato medido con el ITT, hubo mayor gravedad del TEPT medido con el PCL-5, lo que es congruente con lo reportado por Campbell y cols.

Es importante mencionar que nuestra muestra presenta un sesgo de referencia en cuanto al grupo con TEPT, al provenir de un hospital de tercer nivel donde por definición llegan los casos más complejos. Por lo tanto, era esperado que el diagnóstico de TEPT no se encontrara de forma aislada en nuestra población.

Por otro lado, se ha reportado el antecedente de patologías psiquiátricas como factor de riesgo para el desarrollo de TEPT (Yehuda *et al* 2015). Más de la mitad de nuestra población presentó 3 diagnósticos comórbidos, coincidiendo con el promedio reportado en la literatura (Bradly *et al* 2000). Todas las participantes del grupo de casos se diagnosticaron con trastorno límite de personalidad mediante las escalas SCID-II y DIB-R, lo cual era esperado al ser una población con antecedente de maltrato infantil, en su mayoría grave-extremo. Según lo reportado por Lieb y cols., en la revisión de trastorno límite de personalidad de la revista Lancet 2004, estos pacientes tienen antecedentes de varios eventos adversos durante la infancia, siendo el abuso infantil el más común, reportado en un 41 a 70 % de esta población. Resulta importante en este punto recordar que el maltrato infantil se divide en dos categorías: abuso y negligencia; se entiende por abuso a toda situación de violencia activa ya sea verbal, física, psicológica o sexual, y negligencia comprende la falta de cobertura en las necesidades básicas del niño o de la niña, en cualquier ámbito, y la errónea expectativa de que el infante resuelva situaciones que van más allá de su capacidad, se considera un tipo de violencia pasiva (Teicher & Samson 2026).

Coincidiendo con esto, al analizar de forma individual cada tipo de maltrato, encontramos las puntuaciones más altas para las categorías de abuso emocional y abuso sexual. Esto resulta interesante ya que estos factores son relevantes para la estructuración límite de la personalidad, lo que afecta la capacidad de la regulación emocional e incrementa los niveles de impulsividad, un importante síntoma conductual en este diagnóstico. En nuestro estudio encontramos una correlación significativa entre la gravedad del TLP y la gravedad del maltrato en la infancia medida con el ITT ( $p < .001$ ). En este sentido, se sabe también que la gravedad del TLP está relacionada con la gravedad del abuso.

Finalmente, medimos la expresión de la neurotrofina BDNF implicada en la neuroplasticidad y la consolidación de recuerdos, elementos relevantes en el TEPT. A pesar de lo limitado de la muestra, al analizar los niveles de expresión entre casos con TEPT y controles, se encontró una tendencia estadística, con una expresión menor del transcrito IX de BDNF en los casos. Estos resultados son concordantes con estudios previos que han reportado menores niveles de la proteína BDNF en plasma en casos con TEPT. Es importante destacar que este es el primer estudio en medir los niveles de expresión (ARNm) de este gen, indicando que los bajos niveles de la proteína BDNF están asociados a mecanismos relacionados con la regulación de su expresión genética.

Si bien nuestro objetivo original fue evaluar los niveles de expresión de BDNF en sujetos con TEPT en relación al maltrato en la infancia, no logramos coleccionar suficientes casos con maltrato mínimo-moderado para poder hacer este análisis. Sin embargo, llamó nuestra atención que al comparar a las participantes con TEPT que tuvieron maltrato mínimo, moderado o grave, mostraron niveles de expresión más bajos que aquellas con TEPT y maltrato extremo en la infancia; este efecto no fue significativo pero es llamativo pues es inconsistente con la literatura que reporta menores niveles de BDNF en sujetos con mayor grado de abuso (Días de Castro Bins *et al* 2020). Será necesario incrementar el tamaño de muestra para corroborar este efecto en sujetos con diagnóstico de TEPT., por lo que es de interés de este grupo de investigación seguir trabajando en esta línea y completar el análisis recolectando los sujetos del grupo faltante, conforme las condiciones sanitarias lo permitan.

La principal limitante en este estudio resultó el tamaño de muestra, y secundario a ello la incapacidad para comparar individuos con diferente grado de maltrato en la infancia, al analizar la expresión de BDNF.

## **Conclusiones.**

El trastorno por estrés postraumático es uno de los diagnósticos psiquiátricos más complejos en cuanto a evaluación y tratamiento, dada la multidimensionalidad de su sintomatología.

La gravedad del maltrato infantil y del TLP están relacionados con la gravedad del trastorno por estrés postraumático.

El maltrato infantil activo, es decir, el abuso físico, emocional y sexual, fue mayormente reconocido como limitante en la función de las participantes con trastorno por estrés postraumático.

Encontramos tendencia a una disminución en la expresión de BDNF en casos con TEPT en relación con controles. Será necesario incrementar el tamaño de muestra para identificar si este efecto es real.

La gravedad del maltrato en la infancia podría generar variaciones en la expresión de BDNF en casos con TEPT. Es nuestro interés seguir trabajando en esta línea para identificar este efecto.

## Referencias

1. American Psychiatric Association., Kupfer, D. J., Regier, D. A., Arango López, C., Ayuso-Mateos, J. L., Vieta Pascual, E., & Bagney Lifante, A. (2014). DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5a ed.). Madrid [etc.]: Editorial Médica Panamericana
2. Angelucci F, Ricci V, Gelfo F, Martinotti G, Brunetti M, Sepede G, Signorelli M, Aguglia E, Pettoruso M, Vellante F, Di Giannantonio M, Caltagirone C. BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure. *Brain Cogn.* 2014 Feb;84(1):118-22. doi: 10.1016/j.bandc.2013.11.012. Epub 2013 Dec 21. PubMed PMID: 24362070
3. Benedetti F, Ambrée O, Locatelli C, et al. The effect of childhood trauma on serum BDNF in bipolar depression is modulated by the serotonin promoter genotype. *Neurosci Lett.* 2017;656:177-181. doi:10.1016/j.neulet.2017.07.043
4. Benjet C, Bromet E, Karam EG, Kessler RC, McLaughlin KA, Ruscio AM, Shahly V, Stein DJ, Petukhova M, Hill E, Alonso J, Atwoli L, Bunting B, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, de Girolamo G, Florescu S, Gureje O, Huang Y, Lepine JP, Kawakami N, Kovess-Masfety V, Medina-Mora ME, Navarro-Mateu F, Piazza M, Posada-Villa J, Scott KM, Shalev A, Slade T, ten Have M, Torres Y, Viana MC, Zarkov Z, Koenen KC. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. *Psychol Med.* 2016 Jan;46(2):327-43. doi: 10.1017/S0033291715001981. Epub 2015 Oct 29. PubMed PMID: 26511595; PubMed Central PMCID: PMC4869975.
5. Borges G, Benjet C, Petukhova M, Medina-Mora ME. Posttraumatic stress disorder in a nationally representative mexican community sample. *J Trauma Stress.* 2014 Jun;27(3):323-30. doi: 10.1002/jts.21917. Epub 2014 May 21. PubMed PMID:24850143.
6. Boulle F, van den Hove DL, Jakob SB, Rutten BP, Hamon M, van Os J, Lesch KP, Lanfumey L, Steinbusch HW, Kenis G. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2012 Jun;17(6):584-96. doi: 10.1038/mp.2011.107. Epub 2011 Sep 6. Review. PubMed PMID: 21894152.
7. Brakemeier EL, Dobias J, Hertel J, Bohus M, Limberger MF, Schramm E, Radtke M, Frank P, Padberg F, Sabass L, Jobst A, Jacob GA, Struck N, Zimmermann J, Normann C. Childhood Maltreatment in Women with Borderline Personality Disorder, Chronic Depression, and Episodic Depression, and in Healthy Controls. *Psychother Psychosom* 2018;87(1):49-51. doi: 10.1159/000484481. Epub 2018 Jan 6. PubMed PMID: 29306947
8. Bückner J, Fries GR, Kapczinski F, Post RM, Yatham LN, Vianna P, Bogo Chies JA, Gama CS, Magalhães PV, Aguiar BW, Pfaffenseller B, Kauer-Sant'Anna M. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in school-aged children with early trauma. *Acta Psychiatr Scand.* 2015 May;131(5):360-8. doi:10.1111/acps.12358. Epub 2014 Nov 17. PubMed PMID: 25401224.

9. Bunea IM, Szentágotai-Táatar A, Miu AC. Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2017 Dec 11;7(12):1274. doi: 10.1038/s41398-017-0032-3. PubMed PMID: 29225338; PubMed Central PMCID: PMC5802499
10. Buselli R, Veltri A, Baldanzi S, Marino R, Bonotti A, Chiumiento M, Girardi M, Pellegrini L, Guglielmi G, Dell'Osso L, Cristaudo A. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and serum cortisol levels in a sample of workers exposed to occupational stress and suffering from Adjustment Disorders. *Brain Behav*. 2019 Jul;9(7):e01298. doi: 10.1002/brb3.1298. Epub 2019 Jun 14. PubMed PMID: 31197968; PubMed Central PMCID: PMC6625476.
11. Campbell R, Dworkin E, Cabral G. An ecological model of the impact of sexual assault on women's mental health. *Trauma Violence Abuse*. 2009 Jul;10(3):225-46
12. Cattane N, Rossi R, Lanfredi M, Cattaneo A. Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and mechanisms. *BMC Psychiatry*. 2017 Jun 15;17(1):221. doi: 10.1186/s12888-017-1383-2. Review. PubMed PMID: 28619017; PubMed Central PMCID: PMC5472954.
13. Cattaneo A, Cattane N, Begni V, Pariante CM, Riva MA. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2016 Nov 22;6(11):e958. doi: 10.1038/tp.2016.214. Review. PubMed PMID: 27874848; PubMed Central PMCID: PMC5314126.
14. Cruz-Fuentes CS, Benjet C, Martínez-Levy GA, Pérez-Molina A, Briones-Velasco M, Suárez-González J. BDNF Met66 modulates the cumulative effect of psychosocial childhood adversities on major depression in adolescents. *Brain Behav*. 2014Mar;4(2):290-7. doi: 10.1002/brb3.220. Epub 2014 Feb 9. PubMed PMID: 24683520; PubMed Central PMCID: PMC3967543.
15. Dell'Osso L, Carmassi C, Del Debbio A, Catena Dell'Osso M, Bianchi C, da Pozzo E, Origlia N, Domenici L, Massimetti G, Marazziti D, Piccinni A. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;33(5):899-902. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.04.018. Epub 2009 May 3. PubMed PMID: 19409951.
16. Ford JD, Courtois CA. Complex PTSD, affect dysregulation, and borderline personality disorder. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2014 Jul 9;1
17. Frías Á, Palma C. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and borderline personality disorder: a review. *Psychopathology*. 2015;48(1):1-10
18. Hempstead BL. Brain-Derived Neurotrophic Factor: Three Ligands, Many Actions. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2015;126:9-19. Review. PubMed PMID: 26330656; PubMed Central PMCID: PMC4530710.
19. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromet EJ, Cardoso G, Degenhardt L, de Girolamo G, Dinolova RV, Ferry F, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Levinson D, Navarro-



- Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Scott KM, Stein DJ, Ten Have M, Torres Y, Viana MC, Petukhova MV, Sampson NA, Zaslavsky AM, Koenen KC. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol*. 2017 Oct 27;8(sup5):1353383. doi: 10.1080/20008198.2017.1353383. eCollection 2017. PubMed PMID: 29075426; PubMed Central PMCID: PMC5632781.
20. Kim TY, Kim SJ, Chung HG, Choi JH, Kim SH, Kang JI. Epigenetic alterations of the BDNF gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Feb;135(2):170-179. doi: 10.1111/acps.12675. Epub 2016 Nov 25. PubMed PMID: 27886370.
  21. Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Jun 2;112(22):6807-13. doi: 10.1073/pnas.1408355111. Epub 2014 Nov 10. PubMed PMID: 25385582; PubMed Central PMCID: PMC4460453.
  22. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Mar;10(3):209-19. doi:10.1038/nrd3366. Review. PubMed PMID: 21358740.
  23. Martínez-Levy GA, Cruz-Fuentes CS. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system. *Yale J Biol Med* 2014 Jun 6;87(2):173-86. eCollection 2014 Jun. Review. PubMed PMID: 24910563; PubMed Central PMCID: PMC4031791
  24. Matsuoka Y, Nishi D, Noguchi H, Kim Y, Hashimoto K. Longitudinal changes in serum brain-derived neurotrophic factor in accident survivors with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*. 2013;68(1):44-50. doi: 10.1159/000350950. Epub 2013 Jun 15. PubMed PMID: 23774996.
  25. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009 Mar;12(3):342-8. doi:10.1038/nn.2270. PubMed PMID: 19234457; PubMed Central PMCID: PMC2944040.
  26. Medina-Mora, M.-E., Borges, G., Lara, C., Benjet, C., Blanco, J., Fleiz, C., Villatoro, J., Rojas, E., Zambrano, J., Casanova, L., Aguilar-Gaxiola, S. (2003). Prevalence of mental disorders and use of services: Results from the Mexican National Survey of Psychiatric Epidemiology. *Salud Mental*, 26,(4) 1-16.
  27. Méndez-López C, Pereda N. Victimization and poly-victimization in a community sample of Mexican adolescents. *Child Abuse Negl*. 2019 Jul 27;96:104100. doi:10.1016/j.chiabu.2019.104100. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31362099.

28. Mitchelmore C, Gede L. Brain Derived Neurotrophic Factor: epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res.* 2014 Oct 24;1586:162-72. doi: 10.1016/j.brainres.2014.06.037. Epub 2014 Sep 16. Review. PubMed PMID: 25223903.
29. Nöthling J, Malan-Müller S, Abrahams N, Joanna Hemmings SM, Seedat S. Epigenetic alterations associated with childhood trauma and adult mental health outcomes: A systematic review. *World J Biol Psychiatry.* 2019 Feb 26:1-20. doi: 10.1080/15622975.2019.1583369. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30806160.
30. Prados J, Stenz L, Courtet P, Prada P, Nicastro R, Adouan W, Guillaume S, Olié E, Aubry JM, Dayer A, Perroud N. Borderline personality disorder and childhood maltreatment: a genome-wide methylation analysis. *Genes Brain Behav.* 2015 Feb;14(2):177-88. doi: 10.1111/gbb.12197. Epub 2015 Feb 1. PubMed PMID: 25612291.
31. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics.* 2007 Sep;90(3):397-406. Epub 2007 Jul 12. PubMed PMID: 17629449; PubMed Central PMCID: PMC2568880.
32. Raabe FJ, Spengler D. Epigenetic Risk Factors in PTSD and Depression. *Front Psychiatry.* 2013 Aug 7;4:80
33. Rakesh G, Morey RA, Zannas AS, Malik Z, Marx CE, Clausen AN, Kritzer MD, Szabo ST. Resilience as a translational endpoint in the treatment of PTSD. *Mol Psychiatry.* 2019 Mar 13. doi: 10.1038/s41380-019-0383-7. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30867558.
34. Raison CL, Miller AH (2003). When Not Enough is Too Much: The role of insufficient glucocorticoid Signaling in the pathophysiology of Stress-related Disorders. *Am J Psychiatry* 160:1554-1565.
35. Scott, K. M., Smith, D. R., & Ellis, P. M. (2010). Prospectively Ascertained Child Maltreatment and Its Association With DSM-IV Mental Disorders in Young Adults. *Archives of General Psychiatry*, 67(7), 712. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.71
36. Schuck AM, Widom CS. Posttraumatic Stress Disorder in Maltreated Children Grown Up: The Influence of Neighborhood. *J Trauma Stress.* 2019 Feb;32(1):78-87. doi: 10.1002/jts.22355. Epub 2019 Jan 22. PubMed PMID: 30667097; PubMed Central PMCID: PMC6386600.
37. Simsek S, Uysal C, Kaplan I, Yuksel T, Aktas H. BDNF and cortisol levels in children with or without post-traumatic stress disorder after sustaining sexual abuse. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Jun;56:45-51. doi: 10.1016/j.psychneuen.2015.02.017. Epub 2015 Mar 10. PubMed PMID: 25800148.

38. Sledjeski, E. M., Speisman, B., & Dierker, L. C. (2008). Does number of lifetime traumas explain the relationship between PTSD and chronic medical conditions? Answers from the National Comorbidity Survey-Replication (NCS-R). *Journal of Behavioral Medicine*, 31(4), 341–349. doi:10.1007/s10865-008-9158-3
39. Stenz, L., Schechter, D. S., Serpa, S. R., & Paoloni-Giacobino, A. (2018). Intergenerational Transmission of DNA Methylation Signatures Associated with Early Life Stress. *Current Genomics*, 19(8), 665–675. doi:10.2174/1389202919666171229145
40. Su S, Xiao Z, Lin Z, Qiu Y, Jin Y, Wang Z. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1-2):365-9. doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.038. Epub 2015 Jun 29. PubMed PMID: 26160204.
41. Tarullo AR, Gunnar MR. Child maltreatment and the developing HPA axis. *Horm Behav*. 2006 Nov;50(4):632-9. Epub 2006 Jul 28. Review. PubMed PMID: 16876168.
42. Van den Heuvel, L., Suliman, S., Malan-Müller, S., Hemmings, S., & Seedat, S. (2016). *Brain-derived neurotrophic factor Val66met polymorphism and plasma levels in road traffic accident survivors. Anxiety, Stress, & Coping*, 29(6), 616–629. doi:10.1080/10615806.2016.1163545
43. Van Velzen LS, Schmaal L, Jansen R, Milaneschi Y, Opmeer EM, Elzinga BM, van der Wee NJ, Veltman DJ, Penninx BW. Effect of childhood maltreatment and brain-derived neurotrophic factor on brain morphology. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Nov;11(11):1841-1852. Epub 2016 Jul 12. PubMed PMID: 27405617; PubMed Central PMCID: PMC5091678.
44. Voisey J, Lawford B, Bruenig D, Harvey W, Morris CP, Young RM, Mehta D; PTSD Initiative. Differential BDNF methylation in combat exposed veterans and the association with exercise. *Gene*. 2019 May 25;698:107-112. doi: 10.1016/j.gene.2019.02.067. Epub 2019 Mar 1. PubMed PMID: 30831210.
45. Yehuda R, Cai G, Golier JA, Sarapas C, Galea S, Ising M, Rein T, Schmeidler J, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Buxbaum JD. Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 1;66(7):708-11. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.034. Epub 2009 Apr 25. PubMed PMID: 19393990.
46. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, Hobfoll SE, Koenen KC, Neylan TC, Hyman SE. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Oct 8;1:15057. doi:10.1038/nrdp.2015.57. Review. PubMed PMID: 27189040.

47. Zaletel I, Filipović D, Puškaš N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Rev Neurosci*. 2017 Jul 26;28(6):675-692. doi: 10.1515/revneuro-2016-0072. Review. PubMed PMID: 28593903.

# Anexo 1

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PARTICIPANTE

### Título de la investigación:

### **Cambios en la metilación y expresión de genes candidatos asociados al maltrato infantil en relación al diagnóstico de trastorno por estrés postraumático**

Cuando una persona vive algún evento sumamente amenazante puede desarrollar trastorno por estrés postraumático. Es posible que el maltrato infantil ocasione cambios en la manera que la información genética de una persona se expresa y responde al estrés, lo que podría explicar en parte la relación entre el maltrato infantil y el trastorno por estrés postraumático.

#### **¿De qué forma participaré?**

La participación consiste en contestar un par de entrevistas auto-aplicables y dos entrevistas realizadas por un profesional de la salud mental para evaluar algunos síntomas relacionados con el Trastorno por Estrés Postraumático, experiencias de la infancia y la personalidad, que en tomarán tres horas y se dividirán en dos sesiones de hora y media. Además, se solicitará una pequeña muestra de sangre de aproximadamente 10 ml (lo que equivale a cuatro cucharadas soperas) por medio de una punción en una vena, de donde se extraerá material genético para realizar análisis moleculares. Asimismo, se solicitará una muestra de cabello de 2 cm de ancho de la región posterior de la cabeza, que será obtenido a través de un corte con tijera desde el nacimiento del cuero cabelludo (como se ilustra en la foto anexa), que servirá para medir hormonas de estrés. El procedimiento no es doloroso ni implica ningún riesgo

#### **¿Cuál es el beneficio de participar?**

Por la participación en el estudio se brindará información sobre las experiencias traumáticas y la salud mental en general, a través de un tríptico diseñado por los investigadores del estudio. Asimismo, el participante recibirá un entrenamiento en estrategias de autocontención emocional.

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

La toma la muestra de sangre puede ocasionar un dolor leve durante la punción, también podrían producir un moretón en la zona, que desaparece espontáneamente unas horas o pocos días después. Se asegura que todo el equipo para la toma de la sangre es nuevo y completamente estéril. Por otro lado, durante la entrevista y el cuestionario, al abordar temas sensibles, el participante puede manifestar incomodidad, en cuyo caso se dará la atención necesaria para manejarlo hasta que se sienta en calma.

#### **¿Qué sucederá con la muestra genética en el futuro?**

En caso de que acepte participar y firme la carta de consentimiento de resguardo de las muestras, el resto del material genético sería resguardado con la finalidad de que los investigadores puedan utilizarla en estudios posteriores relacionados con trastorno por estrés postraumático o maltrato infantil. Si en algún momento un participante decidiera no continuar en esta investigación, podrá solicitar la destrucción de la muestra.

#### **¿Qué sucederá con los datos?**

Los datos obtenidos de la muestra serán guardados con la posibilidad de que puedan ser re-analizados posteriormente (por ejemplo; para un posible análisis secundario de bases de datos). Sin embargo, si un participante en algún momento decidiera no continuar en esta investigación tiene el derecho de pedir que sus datos sean eliminados.

#### **¿Cuáles son los derechos como participante?**

La participación en el estudio es totalmente voluntaria, y puede negarse libremente a participar sin que esto afecte negativamente la atención médica recibida.

#### **¿Cuáles son los costos por la participación en el estudio?**

La entrevista, el análisis genético o la atención que llegara a requerir derivado de la participación, no tendrán ningún costo para él participante.

#### **CONFIDENCIALIDAD:**

La identidad del participante nunca será revelada durante el proceso del estudio o en sus resultados. Para asegurarlo se asignará un número a los datos y muestra, haciendo imposible su identificación. Toda la información que se brinde durante la investigación se mantendrá en confidencialidad, de manera que no será comunicada a personas ajenas al estudio.

#### **Consentimiento y firmas:**

Durante la realización de todo el estudio estará presente un investigador clínico para aclarar cualquier duda o inquietud.

Si el participante tiene alguna pregunta sobre el estudio se puede comunicar con los investigadores responsables: Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy al teléfono 4160-5073, Dr. Ilyamín Merlín García al teléfono 41605467, Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes al teléfono 41605074.

Declaración de Consentimiento del Sujeto de Estudio

- Se me ha informado que este es un estudio de investigación que pretende evaluar el efecto del maltrato infantil sobre cómo se expresan algunos genes y su relación con el Trastorno por estrés postraumático.
- Consiento que he tenido el tiempo suficiente para considerar si deseo participar o no en este estudio.
- Entiendo que mi participación es voluntaria y puedo decidir no participar o retirarme del estudio en cualquier momento, sin penalidad o pérdida de los beneficios a los que de otra manera tengo derecho.
- Se me ha informado que mi muestra podrá ser destruida en cualquier momento, si así lo solicito
- Consiento que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y resolver las dudas sobre este estudio de investigación.
- Se me ha informado sobre los procedimientos que se llevarán a cabo durante el estudio.
- Se me ha informado sobre los riesgos y beneficios de mi participación.
- Se me ha informado que recibiré una copia firmada y fechada de esta carta de consentimiento.

Después de haber leído, entendido y aclarado mis dudas sobre lo que implica la participación en este estudio, aceptó de manera voluntaria participar en el mismo.

Recibí una copia de este Consentimiento Informado.

Nombre y firma del participante

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

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

Proyecto: **“Cambios en la metilación y expresión de genes candidatos asociados al maltrato infantil en relación al diagnóstico de trastorno por estrés posttraumático”**

Usted acepta participar en el presente estudio que tiene como objetivo el análisis del efecto del maltrato infantil en cambios moleculares de 2 genes candidatos en relación al trastorno por estrés posttraumático. Sin embargo, existen otros genes que se han sugerido también pueden estar involucrados con la respuesta al estrés y el TEPT. Por lo tanto, se le invita a que su muestra sea almacenada en el departamento de Genética dirigido por el Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes, bajo el resguardo de la Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy por 15 años, para que en un futuro sean analizados otros genes relacionados con la respuesta al estrés y el TEPT que en este momento no están disponibles en el laboratorio.

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

**La información de las entrevistas clínicas y las cartas de consentimiento informado, que incluyan el nombre u otros datos personales de los participantes, estarán resguardadas en un archivero de uso exclusivo para el proyecto y que solo podrá ser consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Para su procesamiento y la realización de los análisis, estos datos estarán asociados a códigos alfanuméricos, que serán los únicos utilizados para rotular las muestras biológicas y para conformar las bases de datos del proyecto, haciendo imposible la identificación de los participantes. Si los resultados de esta investigación son presentados en conferencias académicas o publicados en artículos científicos, la identidad de los participantes no será revelada.**

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor comuníquese con el Investigador a cargo de las muestras, Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy al teléfono 4160-5073, en horas regulares de trabajo.

Estoy de acuerdo en que mi muestra sea almacenada en el departamento de genética para futuros estudios:

Si  No

Firma del **participante**: \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_



# Anexo 2

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL SUJETO CONTROL

### Título de la investigación:

### **Cambios en la metilación y expresión de genes candidatos asociados al maltrato infantil en relación al diagnóstico de trastorno por estrés postraumático**

Cuando una persona vive algún evento sumamente amenazante puede desarrollar trastorno por estrés postraumático. Es posible que el maltrato infantil ocasione cambios en la manera que la información genética de una persona se expresa y responde al estrés, lo que podría explicar en parte la relación entre el maltrato infantil y el trastorno por estrés postraumático.

#### **¿En que consiste la participación?**

La participación consiste en realizar un par de cuestionarios auto-aplicables y una entrevista realizada por un profesional de la salud mental, para evaluar síntomas relacionados con el estrés psicológico y experiencias de la infancia, que se realizarán en una sola sesión y en total tomarán unas dos horas. Además, se solicitará una pequeña muestra de sangre de aproximadamente 10 ml (lo que equivale a cuatro cucharadas soperas) por medio de una punción en una vena, de donde se extraerá el material genético para realizar análisis moleculares. Asimismo, se solicitará una muestra de cabello de 2 cm de ancho de la región posterior de la cabeza, que será obtenido a través de un corte con tijera desde el nacimiento del cuero cabelludo (como se ilustra en la foto anexa), que servirá para medir hormonas de estrés. El procedimiento no es doloroso ni implica ningún riesgo.

#### **¿Cuál es el beneficio de participar?**

Por la participación en el estudio se brindará información sobre las experiencias traumáticas y la salud mental en general, a través de un tríptico diseñado por los investigadores del estudio.

Asimismo, en caso de que el participante lo desee, será informado sobre los resultados de la escala de estrés psicológico y si así lo solicita se le brindará información sobre lugares para recibir la atención pertinente, en algunos casos, estos lugares brindan atención gratuita y en otros es posible que le soliciten una cuota de recuperación.

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

La toma la muestra de sangre puede ocasionar un dolor leve durante la punción, también podrían producir un moretón en la zona, que desaparece espontáneamente unas horas o pocos días después. Se asegura que todo el equipo para la toma de la sangre es nuevo y completamente estéril. Por otro lado, durante la entrevista y el cuestionario, al abordar temas sensibles, el participante puede manifestar incomodidad, en cuyo caso se le dará la atención necesaria para manejarlo hasta que se siente en calma.

#### **¿Qué sucederá con la muestra genética en el futuro?**

En caso de que acepte y firme la carta de consentimiento de resguardo de muestras, el resto del material genético sería resguardado con la finalidad de que los investigadores puedan utilizarla en estudios posteriores relacionados con TEPT o maltrato infantil. Si en algún momento un participante decidiera no continuar en esta investigación podrá solicitar la destrucción de su muestra.

Variaciones en la expresión de los transcritos del gen BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) en pacientes con Trastorno por Estrés Post Traumático y antecedente de maltrato infantil vs pacientes con Trastorno por Estrés Post Traumático sin antecedente de maltrato infantil 40

### **¿Qué sucederá con los datos?**

Los datos obtenidos de la muestra serán guardados con la posibilidad de que puedan ser reanalizados posteriormente (por ejemplo; para un posible análisis secundario de bases de datos). Sin embargo, si en algún momento decidiera no continuar participando en esta investigación tiene el derecho de pedir que los datos sean eliminados.

### **¿Cuáles son los derechos como participante?**

La participación en el estudio es totalmente voluntaria, y puede negarse libremente a participar sin que esto afecte los beneficios a los que de otra manera tiene derecho.

### **¿Cuáles son los costos por la participación en el estudio?**

La entrevista o el análisis genético no tendrán ningún costo para el participante.

### **CONFIDENCIALIDAD:**

La identidad del participante nunca será revelada durante el proceso del estudio o en sus resultados. Para asegurarlo se asignará un número a los datos y muestra, haciendo imposible su identificación. Toda la información que se brinde durante la investigación se mantendrá en confidencialidad, de manera que no será comunicada a personas ajenas al estudio.

### **Consentimiento y firmas:**

Durante la realización de todo el estudio estará presente un investigador clínico para aclarar cualquier duda o inquietud.

Si el participante tiene alguna pregunta sobre el estudio, se puede comunicar con los investigadores responsables: Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy al teléfono 4160-5073, Dr. Ilyamín Merlín García al teléfono 41605467, Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes al teléfono 41605074.

Declaración de Consentimiento del Sujeto de Estudio

- Se me ha informado que este es un estudio de investigación que pretende evaluar el efecto del maltrato infantil sobre cómo se expresan algunos genes y su relación con el Trastorno por estrés posttraumático.
- Consiento que he tenido el tiempo suficiente para considerar si deseo participar o no en este estudio.
- Entiendo que mi participación es voluntaria y puedo decidir no participar o retirarme del estudio en cualquier momento, sin penalidad o pérdida de los beneficios a los que de otra manera tengo derecho.
- Se me ha informado que mi muestra podrá ser destruida en cualquier momento, si así lo solicito.
- Consiento que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y resolver las dudas sobre este estudio de investigación.
- Se me ha informado sobre los procedimientos que se llevarán a cabo durante el estudio.
- Se me ha informado sobre los riesgos y beneficios de mi participación.
- Se me ha informado que recibiré una copia firmada y fechada de esta carta de consentimiento.

Después de haber leído, entendido y aclarado mis dudas sobre lo que implica la participación en este estudio, aceptó de manera voluntaria participar en el mismo.

Acepto ser informado sobre los resultados de la escala de distrés psicológico y si así lo solicito se me brindara orientación para recibir la atención pertinente:

Sí \_\_\_\_\_ No deseo saber \_\_\_\_\_

Recibí una copia de este Consentimiento Informado.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

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

Proyecto: **“Cambios en la metilación y expresión de genes candidatos asociados al maltrato infantil en relación al diagnóstico de trastorno por estrés postraumático”**

Usted acepta participar en el presente estudio que tiene como objetivo el análisis del efecto del maltrato infantil en cambios moleculares de 2 genes candidatos en relación al trastorno por estrés postraumático. Sin embargo, existen otros genes que se han sugerido también pueden estar involucrados con la respuesta al estrés. Por lo tanto, se le invita a que su muestra sea almacenada en el departamento de Genética dirigido por el Dr. Carlos Sabás Cruz fuentes, bajo el resguardo de la Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy por 15 años, para que en un futuro sean analizados otros genes relacionados con la respuesta al estrés y el TEPT, que en este momento no están disponibles en el laboratorio.

Asimismo, su muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que lo solicite, sin penalidad o pérdida de los beneficios a los que de otra manera tiene derecho.

**La información de las entrevistas clínicas y las cartas de consentimiento informado, que incluyan el nombre u otros datos personales de los participantes, estarán resguardadas en un archivero de uso exclusivo para el proyecto y que solo podrá ser consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Para su procesamiento y la realización de los análisis, estos datos estarán asociados a códigos alfanuméricos, que serán los únicos utilizados para rotular las muestras biológicas y para conformar las bases de datos del proyecto, haciendo imposible la identificación de los participantes. Si los resultados de esta investigación son presentados en conferencias académicas o publicados en artículos científicos, la identidad de los participantes no será revelada.**

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor comuníquese con el Investigador a cargo de las muestras, Dra. Gabriela Ariadna Martínez Levy al teléfono 4160-5073, en horas regulares de trabajo.

Estoy de acuerdo en que mi muestra sea almacenada en el departamento de genética para futuros estudios:

Si  No

Firma del **participante**: \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_