UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

Estudio de polimorfismos del gen *GRIN1* en mujeres con autolesión no suicida que reportan hipoalgesia

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA QUE PRESENTA:

DR. JOSE LUIS VEGA PORTALES

Tutor teórico:

Dr. Juan José Cervantes Navarrete

Tutora metodológica:

Dra. Beatriz E. Camarena Medellín

Ciudad de México, México, junio del 2024

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Tabla de contenido

Agradecimientos 4
Resumen 5
Introducción 6
Marco teórico 7
Antecedentes 17
Justificación 18
Planteamiento del problema 20
Hipótesis 21
Objetivos 22
Diseño de estudio 23
Metodología 25
Análisis estadístico 27
Variables (definición operacional) 28
Consideraciones éticas 29
Resultados 30
Discusión 35
Limitaciones 38
Conclusiones 39
Referencias bibliográficas 40
Anexo 1. Formato de consentimiento informado 48
Anexo 2. Instrumentos de medición 51

A Lidia y José Luis, mis dadores de vida,

A Rebeca y Débora, los motores de mi vida,

A Claudia, la razón de mi vida,

A Cristo, el Autor y Consumador de mi fe

Agradecimientos

Agradezco profundamente a la Dra. Beatriz Camarena por su ilustración y encaminamiento, así como su apertura en todo momento.

A la Dra. Alejandra Rodríguez, por su disposición y confianza para continuar trabajando en el apasionante campo del arte del cerebro.

Al M.BE. Carlo Sotelo, por su invaluable apoyo en el procesamiento genético y paciencia en la explicación básica y estadística.

Al Dr. Juan José Cervantes, mi maestro en toda la extensión de la palabra, con quien aprendí que el mundo de las cosas y el mundo de los anhelos, las pasiones y las culpas, no tienen parangón.

Resumen

Introducción: las autolesiones no suicidas (ALNS) son una condición clínica frecuente en la práctica psiquiátrica, y constituyen un fenómeno clínico transdiagnóstico presente en diversos trastornos mentales. Una observación empírica en este grupo de pacientes es el hecho que la percepción dolorosa está alterada cuantitativamente (hipoalgesia o analgesia) durante los episodios autolesivos, siendo esta perturbación una experiencia disociativa desde el punto de vista fenomenológico. Diversos neurotransmisores, receptores y áreas cerebrales han sido evaluados en padecimientos donde las ALNS son altamente frecuentes (TLP, TEPT) y en estados disociativos, siendo los de mayor plausibilidad biológica el glutamato y su receptor NMDA (codificado por el gen GRIN1), así como la corteza sensitiva primaria, cingulada anterior y prefrontal. Objetivo: identificar la asociación entre las variantes de riesgo del gen GRIN1 y alteraciones volumétricas de la corteza sensitiva primaria, la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior en mujeres con el antecedente de alteración no suicida que reportan hipoalgesia, comparado con un grupo de mujeres sin el antecedente de autolesión no suicida. Metodología: se tomó una muestra sanguínea en 10 participantes casos y se realizó la genotipificación y el análisis a través de morfometría por voxeles. Se comparó con 10 controles obtenidos a través del banco de DNA del departamento de farmacogenética. Resultados: el análisis por genotipos y alelos de la variante rs28425205 del gen *GRIN1* mostró diferencias significativas entre el grupo que presenta autolesiones no suicidas acompañado de hipoalgesia y el grupo control. Conclusión: estos hallazgos fortalecen la hipótesis de una desregulación de la experiencia dolorosa mediada a través de mecanismos cerebrales de disociación, posiblemente a través del receptor NMDA, cuya subunidad zeta-1 es codificada por el gen *GRIN1*. Esta línea de investigación debe fortalecerse con la ampliación de la muestra.

Introducción

La autolesión no suicida (ALNS) se define como la lesión propositiva y directa al tejido corporal del propio sujeto, sin intención de quitarse la vida (Klonsky, 2007; Lloyd-Richardson et al., 2007). El concepto operacional del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastorno Mentales 5ª edición (DSM-5) contempla la realización de autolesiones en al menos cinco días del año previo a la evaluación transversal. Por definición, se excluye del concepto de ALNS los comportamientos social o culturalmente entendibles (por ejemplo, el uso de piercings, la realización de tatuajes o los rituales religiosos) (Nock 2009), y no se limita a actos limitados como arrancarse una costra o la onicofagia (American Psychiatry Association, 2014). Para estimar una conducta lesiva como ALNS se requiere, además, que el sujeto prevea y desee el daño, lo que se conoce como *autodestrucción primaria* (Baumeister y Scher, 1988); es por esto que en el campo clínico se suelen excluir de este grupo a las conductas realizadas de manera estereotipada por personas con trastornos del desarrollo neurológico (por ejemplo, golpes de cabeza de alta frecuencia en pacientes con autismo o trastorno del desarrollo intelectual), a las lesiones del espectro compulsivo (por ejemplo, en la tricotilomanía o la excoriación) o aquellas derivadas de los delirios o la desorganización en el seno de afecciones psicóticas (por ejemplo, la castración o enucleación ocular en un paciente con esquizofrenia) (Nock 2010). En ninguno de los ejemplos anteriores se prevé y desea el daño al mismo tiempo.

Una de las características, hasta hace poco tiempo, más inexpugnables a una explicación empírica basada en datos, era la falta de aversión (e incluso la paradójica gratificación) hacia las sensaciones físicas resultantes de la autolesión. El dolor y el placer son poderosos motivadores del comportamiento e históricamente se han considerado opuestos (Leknes y Tracey, 2008). La conducta autolesiva desafía el entendimiento clásico de los circuitos funcionales de la sensopercepción, y es susceptible a una justificación plausible si se toman en cuenta las interacciones con otras funciones mentales, como la atención, que es la capacidad de focalizar o centrar las experiencias conscientes en estímulos específicos (Oyebode 2008), respaldada por una neurobiología en boga de investigación en la que influyen mediadores químicos (entre ellos, el glutamato y sus receptores) y regiones encefálicas funcionales (como la corteza prefrontal y el córtex del cíngulo anterior).

Marco teórico

1. Historia del concepto, epidemiología y comorbilidad en la ALNS

La ALNS no es algo nuevo: Sófocles narra en su novela *Edipo Rey* como su personaje principal se saca los ojos, y es sabido que van Gogh se infligía lesiones con fuego y llegó a cortarse el lóbulo de la oreja (Hooley 2008). Karl Menniger (1938) fue el primero en reconocer la importancia de la autolesión y su relevancia para la psiquiatría clínica. Sin embargo, no fue hasta 1987, después de que Armando Favazza publicara su libro *Bodies Under Siege* que el tema comenzó a atraer la atención de los investigadores. Existe aún una falta de precisión en los términos y definiciones: en ocasiones se refiere a la ALNS como autodaño deliberado (*deliberate self-harm* en la literatura sajona), automutilación, conductas parasuicidas, *cutting*, entre otros (Nock 2010). La mayoría de los estudios epidemiológicos, clínicos y biológicos de la ALNS difieren (no considerablemente) con el requerimiento de conductas autolesivas en un período de tiempo dado (el "umbral diagnóstico"). Actualmente ninguna clasificación diagnóstica oficial considera este fenómeno como un diagnóstico por derecho propio, aunque existen criterios provisionales propuestos en el DSM-5, en la sección de "Afecciones que necesitan más estudio". El nombre oficial de este protodiagnóstico es "Autolesión no suicida" y requiere la presencia de autolesiones en al menos cinco días durante el último año.

La ALNS fue reportada en un 4% en población general (Klonsky et al., 2003; Briere y Gil, 1998) y en 21% en muestras de entornos clínicos; en uno de estos estudios fue igualmente prevalente entre hombres y mujeres (Briere y Gil, 1998), aunque el consenso general y la observación clínica indica que es superior en mujeres (Wilkinson 2013). Otro estudio reportó prevalencias para al menos un episodio autolesivo del 7-14% en población adolescente general (Hawton y James, 2005), mientras que en una revisión reciente de 53 estudios publicados entre 2005 y 2011 sobre ALNS en adolescentes se informó una prevalencia media de por vida del 18% (Muehlenkamp et al., 2012). Estas cifras contrastan con entornos hospitalarios, donde la prevalencia asciende hasta el 61.7% en este grupo etario (DiClemente et al., 1991).

Lo más habitual es que la ALNS comience entre los 12 y los 14 años y puede continuar durante muchos años; sin embargo, actualmente no se dispone de datos longitudinales, por lo que el curso sigue siendo desconocido (Nock 2009). Los ingresos hospitalarios por ALNS

alcanzan un pico a los 20-29 años, y luego se reducen (American Psychiatry Association 2014).

En un estudio de adolescentes con ALNS, el 87.6% reunía los criterios suficientes para un diagnóstico del DSM-IV del eje I, y el 67.3% del eje II (Nock et al., 2006). Entre los trastornos psiquiátricos donde la conducta autolesiva se presenta con mayor frecuencia figuran el trastorno límite de la personalidad (TLP), los trastornos de la conducta alimentaria, el trastorno obsesivo compulsivo (Nock 2010), los trastornos de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático (Fox et al., 2015) y los trastornos por consumo de sustancias (Nock et al., 2006). El TLP, por antonomasia el trastorno mental clásico de la ALNS tiene prevalencias reportadas de dichas conductas de hasta el 65-80% (Brickman et al., 2014; Bohus et al., 2000). Como paréntesis, estos datos de cierta manera debilitan la hipótesis de la utilidad de materializar a la ALNS como una entidad diagnóstica separada, ya que por parsimonia se trata de una manifestación que casi siempre forma parte de los engranajes de otros síndromes psiquiátricos.

La preocupante asociación de la ALNS con los intentos de suicidio está respaldada por evidencia. Incluso hay autores que lo consideran parte de un *continuum* que va de la autolesión hasta el suicidio (Hooley 2008), y situándose en medio la ideación suicida y las conductas parasuicidas. Los estudios transversales han demostrado que los adolescentes que realizan autolesiones tienen más probabilidades de realizar intentos de suicidio que aquellos que no se autolesionan (Bruner et al., 2007). Por ejemplo, en un estudio, el 70% de los adolescentes que presentaron conductas autolesivas informaron de un intento de suicidio en la vida y el 55% informó de múltiples intentos (Nock et al., 2006). La investigación longitudinal ha demostrado que los antecedentes de ALNS antes del intento de suicidio índice son más probables en pacientes hospitalizados adolescentes que han intentado suicidarse que en aquellos que tienen ideas suicidas, pero no intentos de suicidio (Zlotnick et al., 1997).

Entre los antecedentes asociados que confieren riesgo se encuentran el malfuncionamiento de la estructura familiar, la psicopatología parenteral y el antecedente de abuso en la infancia (Fox et al., 2015). El abuso sexual infantil se asoció con la ALNS tanto en muestras clínicas como no clínicas (Briere y Gil, 1998). La exposición previa a la experiencia de la ALNS es un predictor importante (Fox et al., 2015); por ejemplo, la investigación ha demostrado que cuando se hospitaliza a un individuo con conductas autolesivas, los otros pacientes hospitalizados pueden comenzar a realizar este comportamiento (American

Psychiatry Association 2014). Otros factores de riesgo son el sexo femenino, la depresión, la ansiedad, la internalización de síntomas, rasgos del carácter del clúster B, la impulsividad y la tendencia a la desregulación de las emociones (Fox et al., 2015).

2. Aspectos clínicos de la ALNS

La ALNS representa la expresión de tendencias agresivas y/o destructivas deliberadamente dirigidas desde y hacia el propio sujeto. Comprenden un conjunto de acciones deletéreas que producen un daño corporal manifiesto sin llegar a comprometer la vida (Eguiluz y Segarra, 2001). Así bien, la característica esencial de la ALNS es que el sujeto se inflige traumatismos superficiales dolorosos de una manera repetida, usualmente con objetivos punzocortantes como cuchillos, agujas, cúter o navajas de afeitar, siendo las zonas más frecuentemente utilizadas la región frontal de los muslos y la cara dorsal de los antebrazos (American Psychiatry Association 2014). Otros métodos son la quemadura con colillas de cigarro o el frotamiento repetido de la piel con un borrador de goma.

La razón más común para la autolesión es aliviar una emoción intensa y desagradable (por ejemplo, tristeza, culpa, recuerdos angustiosos, etcétera) mediante el uso de un dolor físico agudo, que puede hacer virar el vivenciar psíquico desde el sufrimiento mental al corporal (Wilkinson 2013). Otras razones incluyen: el autocastigo "merecido" como parte de mecanismo defensivos y juicios alterados; para obtener una ganancia secundaria, como llamar la atención de terceros y que estos puedan ver su angustia o se sientan culpables en un contexto de manipulación; para la búsqueda de sensaciones intensas (como excitación, regocijo o "sentirse vivo") (Klonsky 2007); como una técnica maladaptativa para disminuir la disociación (por ejemplo, la despersonalización) y la reexperimentación postraumática (Briere y Gil, 1998); o incluso para encajar socialmente con compañeros que se autolesionan (Wilkinson 2013). Las heridas resultantes a menudo sangrarán y dejarán finalmente un patrón de cicatrices característico (American Psychiatry Association 2014).

El ejemplo descriptivo clásico es que, durante el curso de una vivencia psíquica altamente desagradable y que genera mucho malestar (usualmente a consecuencia a estresores agudos externos o internos), el sujeto se ve inundado por una cantidad variable de emociones y sensaciones y sucumbe consciente y deliberadamente ante la idea de provocarse daño. Esta idea casi nunca aparece *de novo ad momentum*, sino que se gestó previamente como medio plausible de liberación mental, y únicamente sale a relucir y externalizarse en conductas a consecuencia de la impotencia y la angustia experimentada transversalmente. Tras realizar

la lisis dérmica, se obtiene la yugulación de las experiencias negativas (Klonsky 2007), y lejos de sufrir dolor u otras sensaciones desagradables (Bohus et al., 2000; Nock, 2009; Eguiluz y Segarra, 2001), por el contrario, se suman alivio y bienestar durante el proceso (American Psychiatry Association 2014). Algunos sujetos llegan a desarrollar, con el tiempo, comportamientos similares a los observados en las adicciones; esta conducta "cuasi-adictiva" es altamente destructiva (Groschwitz y Plener, 2012).

En la secuencia descriptiva previa se puede observar una cadena de acontecimientos en la *psique* del sujeto, que va desde las alteraciones en la regulación de los afectos (las emociones y los sentimientos que responden al estresor), el trastorno del contenido del pensamiento (la presencia de una idea patológica de autodaño), la ruptura del instinto de supervivencia e integridad del *self,* el trastorno de la impulsividad (dificultad de inhibir el deseo) y las alteraciones en la sensopercepción -la hipo/analgesia- (en las que putativamente interviene la escisión o disociación de la capacidad atencional del estímulo doloroso).

3. Neurobiología de la ALNS

3.1 Reactividad fisiológica alterada

Se ha observado hiperexcitación fisiológica (medida por conductancia cutánea) (Nock y Mendes, 2008) y aumento de la arritmia sinusal respiratoria (Kaess et al., 2012) en adolescentes con ALNS o conducta parasuicida. Imaginar un acto de ALNS puede disminuir la tensión fisiológica (medida por conductancia cutánea y frecuencia cardíaca) en individuos con conductas autolesivas (Brain et al., 1998).

3.2 Estudios de neuroimagen

- Estructural

Se han descrito disminución en los volúmenes de la corteza cingulada anterior (CCA) positivamente correlacionados con las conductas parasuicidas (Whittle et al., 2009). Entre las personas que experimentan ALNS e ideación autolesiva, se han encontrado diferencias en múltiples regiones del cerebro asociadas con rasgos psicológicos que confieren riesgo de ALNS. Por ejemplo, se han informado menores volúmenes corticales en la corteza prefrontal ventrolateral (CPFvl) izquierda, la corteza prefrontal dorsal (CPFd) y la corteza orbitofrontal (COF) entre los individuos que intentan suicidarse, y se considera que estas diferencias reflejan un control cognitivo deficiente y una toma de decisiones deficiente en el contexto de emociones intensas. Otros estudios informaron hallazgos y conclusiones similares con

respecto a la amígdala, la CCA y el mesencéfalo/protuberancia, y sus asociaciones con rasgos como impulsividad, mayor reactividad al estrés, desregulación de las emociones y percepción del dolor (Huang et al., 2020). Se debe advertir que hay poca evidencia reproducible de cambios en la morfología cerebral en estos pacientes y estos hallazgos no son específicos (Groschwitz y Plener, 2012).

Los jóvenes con ALNS también mostraron una disminución de la conectividad entre la CPFm y las circunvoluciones precentral y poscentral. Específicamente, la circunvolución precentral consiste en la corteza motora primaria, que es responsable del movimiento voluntario (Exner et al., 2002), el procesamiento cognitivo y la regulación de las emociones (Seo et al., 2014) y la evitación del sufrimiento emocional (Li et al., 2017). La disminución de la conectividad de la circunvolución precentral podría representar un comportamiento voluntario que permite a estos jóvenes reducir y modular sus respuestas emocionales y evitar el sufrimiento asociado con eventos negativos. Con respecto a la red de giro poscentral, este es el receptor clave de la sensación corporal general (Webb 2017). La disminución de la conectividad de la circunvolución poscentral podría reflejar una percepción o interpretación aberrante de las sensaciones corporales asociadas con la ALNS.

- Funcional

La hiperactivación en estructuras límbicas, como la amígdala y la CCA, parecen ser resultados comunes en los estudios de resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) en la ALNS. (Groschwitz y Plener, 2012). En un estudio que utilizó RMNf se observó que cuando los sujetos se distrajeron durante la estimulación dolorosa, las áreas del cerebro asociadas con la división afectiva de la CCA y las regiones orbitofrontales mostraron una mayor activación. Por el contrario, muchas áreas de la matriz del dolor (es decir, el tálamo, la ínsula, la división cognitiva del CCA) mostraron una activación reducida, lo que respalda los resultados conductuales de la percepción del dolor reducida (Bantick et al., 2002). En otro estudio que utilizó también RMNf, la distracción se asoció con una reducción significativa de las calificaciones de la escala analógica visual para la intensidad del dolor y el malestar y una reducción de la activación relacionada con el dolor en múltiples áreas del cerebro, particularmente en el llamado "sistema de dolor medial". La distracción aumentó significativamente la activación de la corteza cingulofrontal, incluida la CCA, la orbitofrontal y perigenual, así como el gris periacueductal y el tálamo posterior (Valet, et al., 2004). Los resultados de los estudios de RMNf apuntan a la dirección de la hiperactivación de las estructuras límbicas en pacientes con ALNS y TLP. La CCA es parte

de una red neuronal implicada en tareas que exigen atención, como la experiencia del dolor, (Buffington et al., 2005), y se ha demostrado que la distracción del dolor y los índices de dolor bajos concomitantes se reflejan en distintas respuestas subregionales de dicha área (Frankenstein et al., 2001). La capacidad de detectar con precisión señales emocionales interoceptivamente o exteroceptivamente pueden ser, al menos en parte, una función del grado en que el CCA participa en el procesamiento experiencial y la respuesta a las señales emocionales (Hsieh et al., 1999). La corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) se ha asociado con la regulación del dolor y con la generación, mantenimiento y manipulación de representaciones cognitivas, en consonancia con su papel en la expectativa (Krummenacher et al., 2010).

3.3 Lípidos séricos

Las concentraciones bajas de colesterol y los niveles bajos de ácidos grasos esenciales en la sangre se han asociado repetida y consistentemente con conductas de autolesión (Garland et al., 2007; Florkowski et al., 2001; Zhang et al., 2005). No son un marcador específico.

3.4 Neurotransmisión

Las anomalías dentro del sistema serotoninérgico se han mencionado en el contexto de ALNS. Existe evidencia de que la disminución de 5-HT se correlaciona con conductas impulsivas y agresivas, intentos de suicidio y depresión (Witte et al., 2009; McCloskey et al., 2009; Hankin et al., 2011). En un estudio se informó que los niveles periféricos de 5-HT de los adolescentes, en interacción con la negatividad y el conflicto en las díadas madre-hijo, explicaban el 64% de la varianza de las autolesiones (Crowell et al., 2008). Aunque los niveles periféricos de 5-HT no son indicativos de los niveles de serotonina cerebral en humanos, estos hallazgos pueden estar relacionados con rasgos relevantes como comportamientos agresivos, que podrían apuntar a una participación de 5-HT en la ALNS. Los monos que participaban en conductas autolesivas (morderse a sí mismos) también mostraron una función disminuida del sistema 5-HT (Tiefenbacher et al., 2005).

Solo hay evidencia limitada de que los niveles aumentados de dopamina estén conectados con la ALNS (Groschwitz y Plener, 2012).

3.5 Neuroesteroides

Se han descrito alteraciones relacionadas con el cortisol. Un estudio describió una respuesta atenuada del cortisol al estrés psicosocial agudo en adolescentes con ALNS (Kaess et al., 2012). Otro estudio realizado en adolescentes con ALNS concluyó que dicha población puede exhibir una respuesta de despertar del cortisol más fuerte, potencialmente en espera de tensión (sin embargo, es posible que los niveles elevados de cortisol no se mantengan a lo largo del día, especialmente entre los adolescentes con antecedentes de adversidad infantil) (Reichl et al., 2016). La prueba de supresión de dexametasona (PSD) ha sido ampliamente utilizada en investigación de patología psiquiátrica; un ensayo la evaluó en mujeres adolescentes con depresión con ALNS y/o ideación suicida, y concluyó que el cortisol post-PSD más bajo se asoció con ideación suicida y ALNS (Beauchaine et al., 2015).

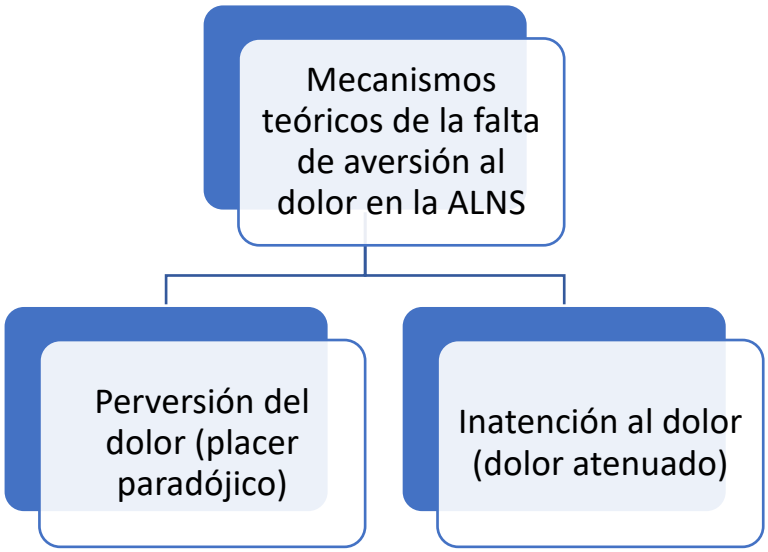
3.6 Hipótesis del sistema opioide endógeno: algesia versus perversión del dolor

Las alteraciones en el sistema endógeno de opioides son hallazgos constantes de los pacientes con ALNS (así como trastornos relacionados, como el TLP) reportados en la literatura (Coid et al., 1983; Sher y Stanley, 2008; 2009). Se han desarrollado dos versiones de la hipótesis de los opiáceos para explicar esta conducta: 1) la hipótesis de la analgesia sugiere que los altos niveles circulantes de p-endorfina reducen la percepción del dolor: con la experiencia del dolor reducida, las personas se autolesionan como una forma de estimulación; 2) la hipótesis de la adicción supone que la liberación de opiáceos después del "dolor" produce placer: como consecuencia, las personas que presentan ALNS se vuelven adictas a su propio sistema de opiáceos. Sin embargo, la correlación de opioides endógenos, al alta o a la baja, medida en suero, tiene dos inconvenientes: no es constantemente reproducible (en ocasiones, es contradictoria) y no se correlaciona con los niveles cerebrales. El vínculo más fuerte entre la ALNS y las hipótesis de los opiáceos es el hallazgo de que los bloqueadores de los receptores de opiáceos (por ejemplo, la naltrexona) atenúan y, a veces, eliminan este comportamiento.

Se ha sugerido que el sufrimiento emocional que precede a la autolesión es similar a los síntomas de abstinencia aversivos que experimentan los consumidores de drogas (Faye, 1995). Las personas que muestran ALNS a menudo tienen fuertes deseos de autolesionarse (Washburn et al., 2010). Además, algunos autores han informado que los opioides endógenos se reducen en individuos que participan en dichas conductas, pero también se encuentran pruebas que contradicen esta hipótesis (Victor et al., 2012).

Existen pruebas empíricas que respaldan la atenuación de los *inputs* dolorosos durante la autolesión. Estos sujetos incluso muestran analgesia en las pruebas de laboratorio de tolerancia al dolor y es un hallazgo constante en los estudios (Schmahl et al., 2004; Bohus et al., 2000). Por ejemplo, durante un estudio con mujeres con TLP se observó en la prueba de presión en frío y en la prueba de dolor del torniquete un aumento basal del umbral al dolor, que se pronunciaba aún más en situaciones de angustia emocional. No está claro si esta analgesia es un factor de disposición que quizás resulte de niveles elevados de endorfinas en el cuerpo, si surge a través de la habituación como resultado de un abuso anterior o si es un subproducto de la liberación de opiáceos endógenos que resulta de la ALNS repetida (Nock 2009). La percepción del dolor de los estímulos nocivos mecánicos y químicos se estudió mediante pruebas sensoriales cuantitativas en 22 pacientes con TLP y 22 controles emparejados por edad y género. Los pacientes con TLP exhibieron un umbral de dolor significativamente mayor a los estímulos de pinchazo (2,7 veces más alto que los sujetos de control sanos) e índices de dolor significativamente más bajos a la estimulación mecánica y química. Estas alteraciones de la percepción del dolor estuvieron en mujeres, pero no en el subgrupo masculino. Se presume que este control exagerado del dolor está concebido para operar a través de un desacoplamiento de la dimensión evaluativa o emocional-afectiva de la dimensión sensorial-discriminativa del dolor (Magerl et al., 2012). Este fenómeno de hipo/analgesia es similar al descrito en los fenómenos de conversión, donde los sujetos pueden localizar una analgesia o anestesia en un miembro o región, por ejemplo, cuando el paciente refiere no sentir nada ante un pinchazo (Oyebode, 2008): esto es categorizado en el DSM-5 como un *trastorno de síntomas neurológicos funcionales con anestesia o pérdida sensitiva*. De hecho, en un estudio realizado en mujeres con TLP utilizando pulsos de calor radiante generados por un láser de tulio y registro de potenciales evocados por láser de cinco canales, se confirmaron los hallazgos previos de la percepción del dolor atenuado en estas pacientes, pero se descubrió que esta atenuación no está relacionada con un deterioro general del componente sensorial-discriminativo del dolor, ni con la inhibición descendente hiperactiva ni con los déficits de atención. Estos hallazgos sugieren que la hipoalgesia en el TLP puede deberse principalmente a un procesamiento intracortical alterado similar a ciertos estados meditativos (Schmahl et al., 2004). Los estados de meditación y los disociativos son fenomenológicamente similares en términos de sus efectos sobre la conciencia, la atención, el afecto, la cognición, la identidad y la sensibilidad al dolor (Waelde 2004). Esta atención selectiva disociada es apoyada por pruebas de que el entrenamiento de estrategias

cognitivas específicas puede afectar el desagrado subjetivo de una experiencia sensorial (Perlman et al., 2010). Un metaanálisis reciente de 14 ensayos de personas con dolor crónico concluyó que la hipnosis, cuyo mecanismo de acción incluye primordialmente el discernimiento atencional (Raz 2005), era eficaz para controlar el dolor (Adachi et al., 2014). Las estrategias meditativas enfocadas en la atención dirigidas a un cruce de fijación alejado de la estimulación, puede regular el afecto negativo a través de un mecanismo de activación sensorial (Salomons y Kucyi, 2011). Los meditadores Zen tienen menor sensibilidad al dolor y experimentan efectos analgésicos durante los estados de atención plena (Grant y Rainville, 2009).



3.7 Mecanismos genéticos

Los genes mayormente involucrados tienen relación con la neurotransmisión serotoninérgica, aunque los hallazgos son inconsistentes (Groschwitz y Plener, 2012). La autolesión deliberada se asocia con una variación alélica en el gen de la triptófano hidroxilasa (TPH A779C), pero no con polimorfismos en otros cinco genes serotoninérgicos (Pooley et al., 2003). Existe una correlación débil entre el alelo L de la TPH en los hombres y la impulsividad (Evans, et al., 2000). El alelo T de la proteína G β3 (GN β3) fue un factor de riesgo para la automutilación (Joyce, et al., 2006); el tamaño del efecto del marcador aumenta en los subgrupos con antecedente de abuso sexual, TLP o en el grupo etario de 18-24 años.

El receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (iGluR-NMDA) está conformado por tres tipos diferentes de subunidades NR1, NR2A a D y NR3A y B

codificadas por los genes *GRIN1, GRIN2 y GRIN3* (Ojeda et al, 2009). El gen *GRIN1* codifica para la proteína que funge como subunidad del receptor de glutamato NMDA zeta-1 (Monyer et al., 1992). El gen consta de 21 exones y se empalma alternativamente, lo que produce variantes de transcripción que difieren en el extremo C-terminal. Se trata de una subunidad crítica para la familia de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), que desempeñan un rol clave en la plasticidad de las sinapsis, que se cree que son la base de la memoria y el aprendizaje (Collingridge 1987). Actualmente, los polimorfismos y mutaciones del *GRIN1* están bajo escudriño en diversos cuadros psiquiátricos y neurológicos, como la esquizofrenia (Martucci et al., 2003), el trastorno bipolar (Mundo et al., 2003), los trastornos del neurodesarrollo (Platzer y Lemke, 2019) y trastornos convulsivos (Xu y Luo, 2018). Esto debido a que el glutamato es el mediador excitatorio primordial en el córtex, y ejerce sus acciones a través del receptor NMDA, ampliamente conocido por su relación con múltiples trastornos y síntomas mentales, como la depresión, el TLP (Grosjean y Tsai, 2007), la psicosis, el delirium y el autismo (Yamamoto et al., 2015).

De hecho, uno de los tratamientos en boga de la depresión resistente al tratamiento es con un fármaco antagonista del receptor NMDA: la ketamina (Zanos y Gould, 2018), cuya eficacia también se estudia para el dolor crónico (Niesters et al., 2014). Uno de los efectos adversos más conocidos de la ketamina son sus efectos tipo disociativos a corto plazo, en los que los individuos informan alteraciones de la conciencia, la atención y las percepciones del *self* y de su entorno (Ballard y Zarate, 2020). Los estudios en sujetos humanos sanos sugieren que los antagonistas de NMDA producen alteraciones en la consciencia, atención y percepción (Krystal et al., 1994; Krystal et al., 1995), e interesantemente se ha demostrado la influencia de la ketamina en la capacidad atencional en la selección de estímulos (Malhotra et. al, 1996). La lamotrigina, un fármaco que reduce la liberación de glutamato en humanos, atenúa dichos efectos (Anand et al., 1997). Los antagonistas del receptor NMDA atenúan significativamente las autolesiones inducidas por metanfetamina en roedores (Mori y Sawaguchi, 2018). El estrés incontrolable severo, quizás a través de la activación de los sistemas de glutamato, evoca alteraciones perceptivas disociativas (Krystal et al., 1995); por lo tanto, los efectos en la consciencia, atención y percepción de los antagonistas de NMDA pueden parecerse a los cambios asociados con sensaciones angustiosas y estresantes que sobrepasan la tolerancia personal (como por ejemplo, las experiencias previas a la ALNS), porque ambos estados están asociados con la activación de los sistemas corticales y límbicos del glutamato (Krystal, et al., 1999).

Antecedentes

Un meta-análisis de morfometría de voxeles con *multi-level kernel density analysis* (MKDA) en pacientes con ideación y conductas autolesivas produjo una convergencia de hallazgos en cuatro ubicaciones (CCA izquierda, tálamo derecho, amígdala derecha e hipocampo izquierdo) con un grano de 10 mm, revelando hiperactivación en la CCA izquierda, que también se observó cuando el grano se incrementó a 15 mm. La amígdala derecha y el hipocampo izquierdo también se hiperactivaron a 15 mm. Además, se observó hipoactivación en el tálamo derecho a 15 mm (Huang, et al., 2020). En un estudio que incluyó morfometría basada en vóxeles para investigar la relación entre la densidad de la materia gris en todo el cerebro y las diferencias interindividuales en la sensibilidad al dolor se observó una relación inversa entre la sensibilidad al dolor y la densidad de la materia gris en las regiones bilaterales de la corteza cingulada posterior, la precuña, el surco intraparietal y el lóbulo parietal inferior. Las regiones unilaterales de la corteza somatosensorial primaria izquierda también exhibieron esta relación inversa (Emerson et. al, 2014).

En cuanto a la señalización glutamaérgica, un estudio mostró que las diferencias individuales en la percepción del dolor en pacientes con TLP pueden explicarse en parte por la relación glutamato/GABA individual en la ínsula posterior (Gradinger, et. al, 2019)

No se han realizado estudios de polimorfismo génicos de GRIN1 en este grupo de sujetos, por lo que resulta muy interesante poder realizar esta investigación.

Justificación

Cada año millones de personas se lastiman intencionalmente sin querer morir (Nock 2009; Nock 2010). Múltiples investigadores han propuesto que examinar el cerebro "autolesivo" mejorará nuestra comprensión de los actos suicidas y parasuicidas, acelerará el descubrimiento de biomarcadores, mejorará la identificación de individuos de alto riesgo y proporcionará información sobre objetivos terapéuticos y farmacológicos para el tratamiento (Huang et al., 2020). La ALNS no es un síntoma de baja prevalencia en entornos clínicos, y es una manifestación transdiagnóstica que puede formar parte del cuadro sintomático de varios trastornos mentales. En el campo de la psiquiatría, las autolesiones son frecuentemente observadas en pacientes con trastorno de la personalidad límite, incluso representan, junto a la conducta suicida, uno de los nueve criterios diagnósticos en el DSM. El comportamiento autolesivo se encuentra entre los comportamientos más inmanejables, destructivos e impredecibles que exhiben los seres humanos (Sandman y Hetrick, 1995). Se cree que todos los animales están imbuidos de un impulso innato de autoconservación; sin embargo, los humanos a menudo se comportan de maneras que no concuerdan con este principio organizativo y, en algunos casos, hacen cosas que son completamente contrarias a este: la destrucción intencionada del tejido corporal es un comportamiento desconcertante, ya que va en contra del instinto natural de maximizar el placer y minimizar el dolor (Nock 2010).

Es justamente el dolor el mecanismo aversivo por excelencia, pero en estos sujetos parece ser un sistema desordenado, o a veces paradójico (Melzack y Wall, 1988). El dolor es una experiencia muy personal, un *qualia*, que varía sustancialmente entre las personas. Curiosamente, las personas que se autolesionan informan poco o ningún dolor durante la ALNS y muestran hipo/analgesia en las pruebas de laboratorio de tolerancia al dolor (Schmahl et al., 2004; Bohus et al., 2000). La presencia de analgesia del dolor se ha informado de manera constante en todos los estudios de ALNS y representa una de las direcciones más intrigantes. La percepción del dolor no es impulsada exclusivamente por la entrada nociva, sino que es sensible a varios procesos psíquicos: esto hace que la percepción del dolor no sea una relación lineal con el *input* sensorial. La intervención de la atención que implica el sistema modulador del dolor descendente se ha examinado ampliamente en estudios de neuroimagen (Wiech et al., 2008). Sin embargo, la investigación de los mecanismos neuronales subyacentes a la modulación cognitiva más compleja es un campo emergente en

la investigación del dolor. Una de las hipótesis es una atenuación dolorosa asociada a un sobrecontrol de centros corticales de los fenómenos atencionales, mediante el cual es posible influir en la percepción de los estímulos dolorosos hasta hacerlos insignificantes; este fenómeno es observado en situaciones no patológicas cuando sujetos expuestos a situaciones de estrés psíquico intenso llegan a ignorar inconscientemente el dolor derivado de lesiones agudas (por ejemplo, un soldado con una herida de arma de fuego en el campo de batalla) (MacLeish 2012). Las alteraciones en los receptores del glutamato, particularmente el receptor NMDA, codificado por el gen *GRIN1*, en zonas corticales, y en el volumen de la sustancia gris de regiones prefrontales y del córtex del cíngulo anterior se han visto implicadas en la ruptura atencional a algunos estímulos (Emerson et al., 2014).

Hasta el momento, no existen reportes en la literatura sobre la asociación entre la presencia de ALNS con polimorfismos del *GRIN1* por lo que el presente trabajo será a favor de investigar estos posibles hallazgos como modelo explicativo de la hipoalgesia en la conducta autolesiva, y permitiría encausar la búsqueda de opciones terapéuticas hacia dianas biológicas más específicas.

Planteamiento del problema

¿Existe una asociación entre la portación de los alelos de riesgo del gen *GRIN1* en mujeres con antecedente de autolesión no suicida que reportan hipoalgesia?

Hipótesis

Mujeres con autolesión no suicida que reportan hipoalgesia son portadoras de las variantes de riesgo del gen *GRIN1*.

Objetivos

1. Objetivo general

Identificar la asociación entre las variantes de riesgo del gen *GRIN1* en mujeres con el antecedente de alteración no suicida que reportan hipoalgesia, comparado con un grupo de mujeres sin el antecedente de autolesión no suicida.

2. Objetivos específicos

- Identificar la asociación entre la autolesión no suicida hipoalgésica y los polimorfismos rs28489906 y rs28425205 del gen *GRIN1*
- Comparar las características sociodemográficas y clínicas de los grupos de estudio.

Diseño de estudio

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo de efecto a causa, homodémico.

UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

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

POBLACIÓN A ESTUDIAR

1. Población en estudio

Pacientes de sexo biológico mujeres con conductas de autolesión no suicida que acudan al servicio de consulta externa o de hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

2. Sujetos de estudio

- ✓ Participantes casos: se incluirán un total de 10 participantes mujeres con autolesión no suicida según los criterios del DSM-5, que reporten hipoalgesia de manera retrospectiva según la escala de Dundee.
- ✓ Participantes controles: se analizará una muestra de 10 sujetos sanos que formen parte del banco de DNA y de imágenes del departamento de genética.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

1. Criterios de inclusión

- ✓ Mujeres.
- ✓ Edad entre 18 y 30 años.
- ✓ Pacientes de la consulta externa o del servicio de hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".
- ✓ Que cumplan los criterios propuestos de "autolesión no suicida" de la sección de "Afecciones que necesitan más estudios" del DSM-5.

- ✓ Que reporten de manera retrospectiva una sensación dolorosa igual o menor a 2 puntos en la escala de Dundee durante los episodios de autolesión no suicida.
- ✓ Que acepten de forma voluntaria participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

2. Criterios de exclusión

- ✓ Presencia de comorbilidad con un trastorno del espectro psicótico, un trastorno del espectro obsesivo-compulsivo, trastornos de la conducta alimentaria grave, trastornos adictivos graves, un trastorno del neurodesarrollo, trastorno del desarrollo intelectual demostrado o sospechado o de un síndrome genético.

3. Criterios de eliminación

- ✓ A solicitud de la participante.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo probabilístico calculado con una ecuación de diferencia de medias pareadas para dos grupos relacionados con valor alpha de 0.05, delta de 0.30 y poder estadístico de 0.90 de acuerdo a lo sugerido por Pardoe, 2012. Se añade un 10% a cada grupo de la muestra a fin de prever la ocurrencia de un criterio de exclusión posterior, por lo que se determina un tamaño total de 22 pacientes, divididos en casos y controles.

Dado que, en entornos clínicos, como se ha citado previamente, se ha reportado que 1 de cada 5 pacientes presenta ALNS, se estima por ejemplo que, en un corte transversal en hospitalización aguda, a una capacidad del 60% (20 pacientes) de cupo total ocupado, 4 pacientes presentarán ALNS. Este cálculo es bastante inferior a lo observado en la experiencia clínica del investigador.

Metodología

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se reclutarán pacientes de la consulta externa o que se encuentren hospitalizados en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". Se les ofrecerá participar a los pacientes y en caso de que acepten, se les otorgará un consentimiento informado en el que se explicarán los procedimientos de evaluación y se solicitará su permiso para la toma de muestras sanguíneas y procesamiento de DNA.
Se aplicará la escala previamente descrita y los datos obtenidos serán concentrados por el médico residente para posteriormente proceder al análisis estadístico.
Los controles serán obtenidos de la base de datos del departamento de farmacogenética. Serán pareados por sexo.

RECURSOS HUMANOS

Médico residente, personal de laboratorio de farmacogenética, asesora metodológica, asesor teórico.

RECURSOS MATERIALES

- Se utilizará el paquete estadístico IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 26.0.
- Se utilizará el software Quanto V.1.2.4.
- Se utilizará TaqMan® Applied Biosystems®.
- Se utilizará Qiagen N.V (Puregene Blood Core Kit).
- Se utilizará el programa de análisis de visualización de RMN y obtención de morfometría por análisis multivoxel BrainVoyager QX 2.4

ANALISIS GENÉTICO

1. **Extracción de DNA genómico**

La extracción se realizó mediante el uso del kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification a partir de 5 ml de sangre periférica.

2. Análisis genético de los polimorfismos rs28489906 y rs28425205 del gen *GRIN1*

La genotipificación se realizó mediante discriminación alélicas con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción sea de 7 µl con las siguientes condiciones de reacción: 2µL de DNA en una concentración de 20g/L, 2.5 L de TaqMan Master Mix, 2.367 L de agua para PCR y 0.125 L de 20x de las sondas "Assay made to order", ensayo C__1840191_10 y C_1840190_10. La amplificación se llevará a cabo con el equipo 7500 real time PCR system, incluyendo la desnaturalización a una temperatura de 95°C por 10 minutos, seguida de 50 ciclos de desnaturalización a 95°C por 15 segundos y de alineación y extensión a 60°C por un minuto. El genotipo de cada muestra se asignará automáticamente al medir la fluorescencia alelo-específica utilizando el software SDS V2.1 (Applied Biosystem).

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de las variables con medias, modas y desviación estándar.

Para evaluar la relación entre los genotipos y la frecuencia de los alelos se utilizó la prueba de chi cuadrada.

Para estimar la asociación entre autolesión no suicida y las variables independientes se realizó un análisis de regresión logística múltiple. La normalidad se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Al obtener una distribución no normal de los datos, se utilizó la correlación de Spearman para determinar la relación de autolesiones no suicidas por mes y el grado de algesia.

Variables (definición operacional)

Variable	Tipo	Medición
Sociodemográficas		
Sexo biológico	Categórica	Hombre o mujer
Edad	Dimensional	Años de vida
Estado civil	Categórica	Casada/soltera
Características clínicas		
Autolesión no suicida	Dicotómica	Si/No
Hipoalgesia	Dicotómica	Si/No
Frecuencia de la autolesión	Dimensional	Episodios por semana
Experiencias disociativas	Dicotómica	Si/No
Diagnóstico psiquiátrico	Categórica	Criterios operacionales
Polimorfismos del gen GRIN1	Dicotómica	Genotipificación Presencia/Ausencia

Consideraciones éticas

Se trata de un estudio con riesgo mínimo acorde con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

Antes del ingreso al proyecto, se discutirá con el participante el consentimiento informado.

Durante la investigación se omitirá utilizar el nombre del paciente en las bases de datos (se asignará un código secuencial para los análisis estadísticos).

Únicamente se tomará una muestra de sangre venosa. La posibilidad de complicación derivada de este procedimiento es mínima. El participante tendrá una copia de la carta de consentimiento informado, que contiene el número telefónico del investigador para resolver cualquier duda relacionada con el estudio.

Resultados

Se recolectó una muestra de 10 participantes que cumplían con los criterios de inclusión para el proyecto, cuyas características sociodemográficas se reportan en la tabla 1. Ninguna participante abandonó el proyecto.

El rango de edad de las participantes va de los 18 a los 26 años, con una media de 21.8 años. Todas las pacientes estaban hospitalizadas debido a riesgo suicida. 100% de las pacientes cumplían criterios diagnósticos para el trastorno límite de la personalidad y 80% de las participantes tenía un trastorno del espectro depresivo (depresión mayor, distimia y/o depresión mayor superpuesta al trastorno distímico). 30% de la muestra tenía diagnóstico trastorno de estrés postraumático y 30% tenía diagnóstico de trastorno conversivo.

El 70% de las participantes refirió tener experiencias clásicamente disociativas en la anamnesis durante la valoración con el entrevistador (fenómenos de despersonalización, desrealización, estados de consciencia alterados breves, amnesias parciales de eventos traumáticos previos, paresias de extremidades), mismas que, por parsimonia nosológica, forman parte de sus trastornos psiquiátricos sindrómicos y no se incluyen como entidades clínicas independientes entre sus diagnósticos.

El rango de la frecuencia de las autolesiones no suicidas por mes va de 5 a 12 episodios, con una SD de 3.885, una mediana de 6.9 autolesiones por mes, y una moda de 5.

Se empleó la escala de percepción de dolor de Dundee empleada para valorar dolor de manera retrospectiva, siendo el rango de la escala de 0 (ausencia de dolor) a 4 (dolor muy intenso), obteniendo una SD de 0.748, un rango que va de 0 a 2, con un promedio de 0.8, y una moda de 0. 80% de las participantes reportan percibir dolor nulo o mínimo durante los episodios autolesivos, y 20% reporta un dolor moderado, lo cual implica que ninguna de las participantes refirió una vivencia subjetiva dolorosa esperado (intenso o muy intenso) durante las autolesiones.

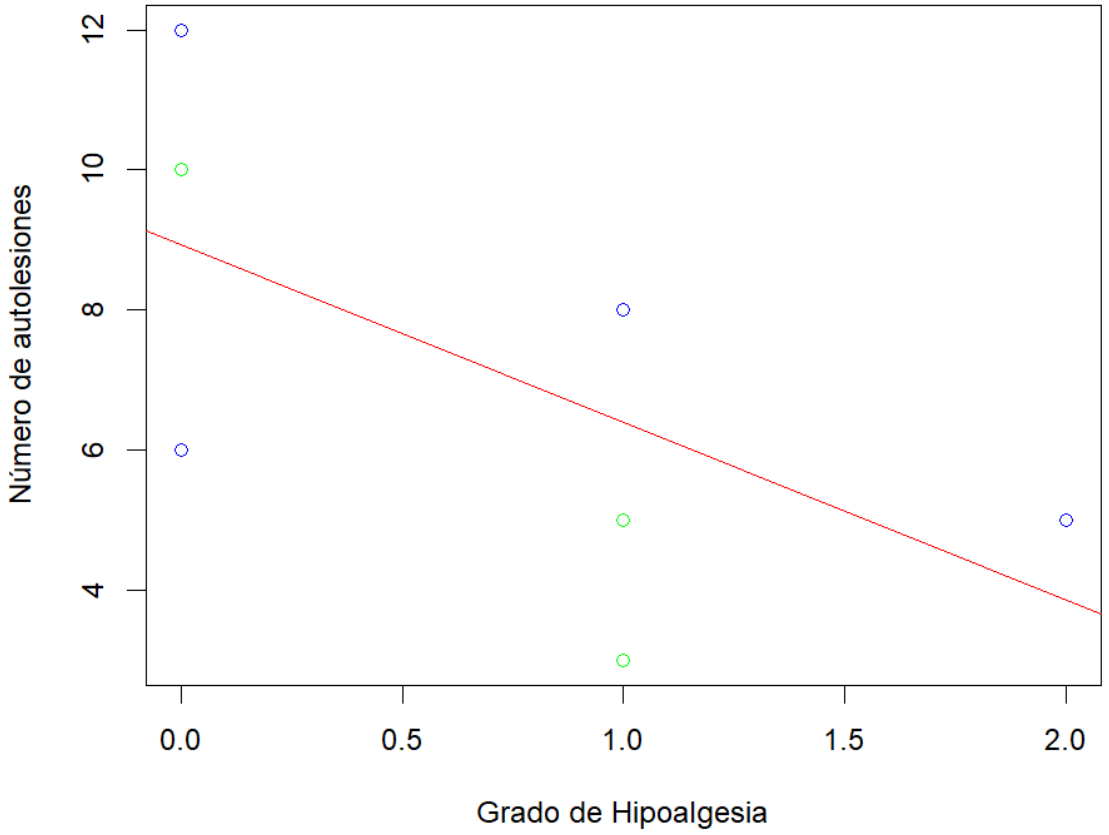
La muestra de los 10 controles fue obtenida del departamento de farmacogenética, siendo pareadas por sexo. Tuvieron un rango de edad que va de los 18 a los 44 años, siendo la media los 35 años y la mediana 37.5 años. El grupo control estaba exento de cualquier trastorno mental, así como alteraciones neurológicas u otras condiciones médicas (Tabla 1).

Tabla 1 Características clínicas y sociodemográficas

Características clínicas y sociodemográficas						
Edad	Estado civil	ALNS (por mes)	Grado de hipoalgesia	Diagnóstico eje I	Diagnóstico eje II	Fenómenos disociativos
18	Soltera	12	0	T. de conversión (con movimiento anómalo), distimia	TLP	+
26	Soltera	5	1	TEPT, TDAH, distimia, EDM	TLP	+
19	Soltera	5	2	TDM, fobia social	TLP	
22	Soltera	10	0	Distimia, EDM	TLP	+
21	Soltera	8	1	TDM	TLP	
25	Soltera	5	1	T. de conversión (crisis psicógenas), TEPT, distimia, EDM	TLP	+
22	Soltera	6	0	T. de conversión (crisis psicógenas), distimia	TLP	+
20	Soltera	10	0	TDM	TLP	+
22	Soltera	5	2	Distimia, EDM	TLP	
23	Soltera	3	1	TEPT, TAG	TLP	+

Abreviaturas. Dx: diagnóstico. TLP: trastorno limítrofe de la personalidad. TEPT: trastorno de estrés postraumático. EDM: episodio depresivo mayor. TDM: trastorno depresivo mayor. TAG: trastorno de ansiedad generalizada.

El coeficiente de correlación de Spearman indica una correlación negativa (rho= -0.752, p=.01) entre el número de ALNS por mes y el grado de algesia (Gráfica 1), lo que representa una relación inversa significativa entre la frecuencia de las dos variables.



Gráfica 1. Correlación negativa entre grado de hipoalgia y frecuencia de autolesiones no suicidas

El análisis de la variante rs28489906 no mostró diferencias significativas entre los grupos de comparación (véase tabla 2). Sin embargo, el análisis por genotipos y alelos de la variante rs28425205 mostró diferencias significativas (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de genotipos y alelos de los SNPs del gen *GRIN1*

Frecuencia de genotipos y alelos de los polimorfismos de gen GRIN1			
SNP	ALNS (n=10)	Controles (n=10)	Estadística
rs28489906			
AA	6 (0.6)	2 (0.2)	x2=3.333, gl=2, p=0.18
AG	2 (0.2)	4 (0.4)	
GG	2 (0.2)	4 (0.4)	
A	14 (0.7)	8 (0.4)	x2=3.63, gl=1, p=0.056
G	6 (0.3)	12 (0.6)	
rs28425205			
CC	9 (0.9)	3 (0.3)	x2=9.0, gl=2, p=0.01
CT	0	6 (0.6)	
TT	1 (0.1)	1 (0.1)	
C	18 (0.9)	12 (0.6)	x2=4.80, gl=1, p=0.02
T	2 (0.1)	8 (0.4)	

Además, se analizó la frecuencia de haplotipos de las dos variantes analizadas, encontrando que los individuos portadores del haplotipo AC presentan un riesgo 5 veces mayor a desarrollar el fenómeno autolesivo (OR = 5.29, IC 95% 1.41-19,78) (véase tabla 3).

Tabla 3. Análisis de haplotipos del gen *GRIN1*

Análisis de haplotipos entre las variantes del gen GRIN1 de pacientes con ALNS comparado con sujetos control					
Haplotipos		Frecuencias		OR (95% CI)	P
rs28489906	rs28425205	Casos	Controles		
G	C	0.200	0.200	Referencia	
G	T	0.100	0.400	1.19 (0.16-8.60)	.86
A	C	0.700	0.400	5.29 (1.41-19.78)	.01

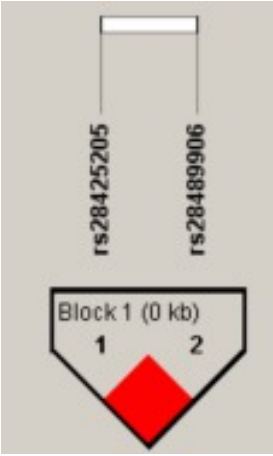


Figura 2. Desequilibrio de ligamiento

Discusión

Tratar de explicar el mecanismo subyacente a un fenómeno es casi igual de importante como el fenómeno mismo. El comportamiento humano, entendido parcialmente como resultado de funciones volitivas y conativas, es complejo, y dilucidar por qué algunos comportamientos son abiertamente deletéreos, repetitivos, persistentes y motivados conscientemente, es un reto. Las personas que practican autolesiones no suicidas constituyen un porcentaje importante de la población general: en la Ciudad de México, la tasa de prevalencia a lo largo de la vida oscila entre 17,1% y 18,6% (Albores-Gallo et al, 2014; Benjet et al, 2014), y la prevalencia a 12 meses es del 3,19% (Benjet et al, 2017); en entornos clínicos ambulaotorios hasta uno de cada cinco pacientes las presentan (Briere y Gil, 1998), y en contexto hospitalario las cifras ascienden hasta más del 60% (DiClemente et al., 1991). Considerando la frecuencia con la que se presentan, es imprescindible que la investigación se oriente tanto a la comprensión psicopatológica y neurobiológica de dichos comportamientos, como a la búsqueda de mecanismos terapéuticos.

Esta investigación exploró la relación del gen *GRIN1* con la conducta autolesiva no suicida, que suele consistir en cortes, quemaduras, pinchazos y flagelaciones autoinfligidas. El gen *GRIN1* codifica para la proteína que funge como subunidad zeta 1 del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (Zoodsma et al, 2020; Monyer et al., 1992); esta subunidad es crítica para esta familia de receptores glutamaérgicos (Ohba et al, 2015). El glutamato es el mediador excitatorio primordial en la corteza del cerebro (Sundaram et al, 2012). El comportamiento autolesivo ha sido relacionado con hipoalgesia transitoria durante el evento, y esta pérdida de la sensibilidad no ha sido fundamentada en algún tipo de lesión neurológica ni periférica, sino más bien pareciera una experiencia psicológica aberrante, asociada a las desregulaciones emocionales, que se puede clasificar clínicamente como parte del espectro de fenómenos disociativos/conversivos ("funcionales") debido a que está ocurriendo una pérdida *fugax* de la sensibilidad sin organicidad demostrable (Bohus et al., 2000; Nock, 2009). Los fenómenos disociativos y conversivos, neurofisiológicamente se relacionan a cambios en la función glutamatérgica y su receptor NMDA en la corteza cerebral (Chambers et al, 1999), sirviendo como un hipotético interruptor para aquellas experiencias que entran o no al campo de la consciencia (Krystal et al, 2000). Este modelo ha sido verificado farmacológicamente con fármacos glutamatérgicos con propiedades disociativas de la sensopercepción y la consciencia (Krystal et al., 1994; Krystal et al., 1995,

Malhotra et. al, 1996). Otra hipótesis plausible entre glutamato, el receptor NMDA y los procesos disociativos/conversivos se explica con su implicación en los procesos mnésicos, sobre todo aquellos que involucran a la potencialización a largo plazo (Lüscher, Malenka; 2012), uno de los mecanismos celulares principales que subyace al aprendizaje y la memoria mediado por receptores NMDA en el hipocampo a través de la plasticidad sináptica. Los estados afectivos intensos y volátiles, de valencia negativa, son las vivencias subjetivas inmediatas reportadas antes del acto autolesivo (Wilkinson 2013), realizado a manera de liberación de la tensión emocional acumulada, a menudo con la eficacia deseada (Klonsky 2007). En condiciones normales, la lesión a la superficie cutánea debería despertar una experiencia dolorosa aversiva que proteja la integridad del sujeto, y creando una asociación en la memoria del sujeto que dé génesis a la experiencia repulsiva. Sin embargo, en este grupo de pacientes la algesia está disminuida, o incluso abolida (Bohus et al., 2000; Nock, 2009), limitando el desarrollo de un condicionamiento negativo. Esta aberración en la sensopercepción es el elemento crucial que sirve de puente entre el malestar y la liberación psicológica.

Actualmente, los polimorfismos y mutaciones del *GRIN1 e*stán bajo escudriño en diversos cuadros psiquiátricos y neurológicos, incluyendo padecimientos de corte psicótico, afectivo, del neurodesarrollo, trastornos convulsivos y otros padecimientos neuropsiquiátricos. (Benke et al., 2021; Martucci et al., 2003; Mundo et al., 2003; Platzer y Lemke, 2019; Xu y Luo, 2018). Polimorfimos genéticos de *GRIN2B* y *GRIN3A* se investigan actualmente en la depresión posparto (Ping et al., 2023). El glutamato y su receptor NMDA, además, se han abordado en diversas investigaciones su implicación en muchos trastornos mentales y neurológicos (Grosjean y Tsai, 2007; Yamamoto et al., 2015).

En nuestra investigación, el 70% de los casos de la investigación presentaban experiencias disociativas variadas (despersonalización, desrealización, lagunas mnésicas) o trastornos mentales sindrómicos con componente disociativo (trastorno de síntomas neurológicos funcionales, estrés postraumático o trastorno limíte). Esto ilustra la relevancia y la prevalencia/comorbilidad que tienen dichos estados mentales en este grupo de pacientes. Además, es un punto de buena práctica que, a la luz de este conocimiento, se aliente al clínico a indagar y explorar sobre la amplia gama de fenómenos de disociación en aquellas personas que busquen atención y presenten autolesiones no suicidas.

Además, en este estudio se encontró una relación significativa e inversa entre la frecuencia de las autolesiones no suicidas y el grado de algesia, lo que sugiere que los sujetos que más

episodios autolesivos presentan son los que a su vez tienen mayor grado de hipoalgesia. Aunque por supuesto no se puede determinar la direccionalidad, esto reviste importancia porque refuerza la secuencia argumentativa de esta tesis sobre el fenómeno hipoalgésico como indicador clínico de gravedad. Dado que no se evaluó ningún indicador de malestar psicológico previo ni posterior al acto autolesivo, no se puede asociar el grado de hipoalgesia con el nivel de alivio experimentado tras la lesión.

El análisis de la variante rs28489906 no mostró diferencias significativas entre los grupos de comparación. Como se mencionó, el análisis por genotipos y alelos de la variante rs28425205 mostró diferencias significativas; esta diferencia fue dada porque los pacientes con ALNS mostraron una mayor frecuencia del genotipo CC y el alelo C en comparación con el grupo control. La frecuencia de haplotipos de las dos variantes analizadas mostró que los individuos portadores del haplotipo AC presentan un riesgo 5 veces mayor a desarrollar el fenómeno autolesivo. Es concerniente recordar que los polimorfismos genéticos localizados en los intrónes no pueden alterar la expresión genética y, por lo tanto, no alteran la estructura de la molécula de proteína, por lo que se trata de polimorfismos silentes (Karki et al, 2015); sin embargo, incluso los polimorfismos silentes han sido objeto de atención en las últimas décadas por su potencial de producir diferencias funcionales de diversa importancia (Fernández-Calero et al, 2016). Entender de manera más profunda cómo este polimorfismo se encuentra relacionado con la fisiopatología de la ALNS requiere continuar esta línea de investigación, pues prácticamente este limitado estudio encuentra una asociación que une el extremo genético con el extremo clínico, pero esclarecer lo que sucede entre medio es una tarea pendiente.

Limitaciones

El tamaño de la muestra es la principal limitante, pues se considera pequeña. Sin embargo, en este estudio exploratorio, a pesar de la *n*, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, alentadores para continuar esta línea de investigación con un número mucho mayor.

El grado de hipoalgesia fue reportado de manera subjetiva y retrospectiva por las participantes, en una escala de percepción álgica no validada específicamente para este fin. Existen protocolos de medición experimental del dolor con variables fisiológicas objetivables, sin embargo, ninguno de ellos tampoco lo ha cuantificado en el momento exacto de la autolesión, por obvias razones éticas.

Como se mencionó, el análisis morfométrico basado en voxeles de la corteza cerebral realizado continúa en proceso de análisis, información que se continuará analizando y reportará.

Conclusiones

El análisis por genotipos y alelos de la variante rs28425205 del gen *GRIN1* mostró diferencias significativas entre el grupo que presenta el fenómeno del comportamiento estudiado (autolesiones no suicidas acompañado de hipoalgesia) y el grupo control. Estos hallazgos fortalecen la hipótesis de una desregulación de la experiencia dolorosa mediada a través de mecanismos cerebrales de disociación, posiblemente a través del receptor NMDA, cuya subunidad zeta-1 es codificada por el gen GRIN1. Esta línea de investigación debe fortalecerse con la ampliación de la muestra y el análisis de los estudios de imagen.

Referencias bibliográficas

1. Lüscher, C., & Malenka, R. C. (2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). Cold Spring Harbor perspectives in biology, 4(6), a005710.
2. Ping, A., Yang, M., Xu, S., Li, Q., Feng, Y., Gao, K., ... & Duan, K. (2023). Correlations between GRIN2B and GRIN3A gene polymorphisms and postpartum depressive symptoms in Chinese parturients undergoing cesarean section: a prospective cohort study. Journal of Psychosomatic Research, 168, 111210.
3. Benke, T. A., Park, K., Krey, I., Camp, C. R., Song, R., Ramsey, A. J., ... & Lemke, J. (2021). Clinical and therapeutic significance of genetic variation in the GRIN gene family encoding NMDARs. Neuropharmacology, 199, 108805.
4. Zoodsma, J. D., Chan, K., Bhandiwad, A. A., Golann, D. R., Liu, G., Syed, S. A., ... & Wollmuth, L. P. (2020). A model to study NMDA receptors in early nervous system development. Journal of Neuroscience, 40(18), 3631-3645.
5. Ohba, C., Shiina, M., Tohyama, J., Haginoya, K., Lerman-Sagie, T., Okamoto, N., ... & Matsumoto, N. (2015). GRIN 1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. Epilepsia, 56(6), 841-848.
6. Sundaram, R. S., Gowtham, L., & Nayak, B. S. (2012). The role of excitatory neurotransmitter glutamate in brain physiology and pathology. Asian Journal of pharmaceutical and clinical research, 5(2), 1-7.
7. Chambers, R. A., Bremner, J. D., Moghaddam, B., Southwick, S. M., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (1999). Glutamate and post-traumatic stress disorder: toward a psychobiology of dissociation. In Seminars in clinical neuropsychiatry (Vol. 4, No. 4, pp. 274-281).
8. Krystal, J. H., Bennett, A., Abi-Saab, D., Belger, A., Karper, L. P., D'Souza, D. C., ... & Charney, D. S. (2000). Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. Biological psychiatry, 47(2), 137-143.
9. Klonsky, E. D. (2007). The functions of deliberate self-injury: A review of the evidence. Clinical psychology review, 27(2), 226-239.
10. American Psychiatric Association - APA. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. edición). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
11. Wilkinson, P. (2013). Non-suicidal self-injury. European child & adolescent psychiatry, 22(1), 75-79.
12. Nock, M. K. (2010). Self-injury. Annual review of clinical psychology, 6, 339-363.
13. Nock, M. K. (2009). Why do people hurt themselves? New insights into the nature and functions of self-injury. Current directions in psychological science, 18(2), 78-83.
14. Briere, J., & Gil, E. (1998). Self-mutilation in clinical and general population samples: prevalence, correlates, and functions. The American journal of orthopsychiatry, 68(4), 609–620

15. Baumeister, R. F., & Scher, S. J. (1988). Self-defeating behavior patterns among normal individuals: review and analysis of common self-destructive tendencies. *Psychological bulletin*, *104*(1), 3
16. Hawton, K., & James, A. (2005). Suicide and deliberate self harm in young people. Bmj, 330(7496), 891-894.
17. Klonsky, E. D., Oltmanns, T. F., & Turkheimer, E. (2003). Deliberate self-harm in a nonclinical population: prevalence and psychological correlates. The American journal of psychiatry, 160(8), 1501–1508.
18. DiClemente, R. J., Ponton, L. E., & Hartley, D. (1991). Prevalence and correlates of cutting behavior: risk for HIV transmission. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 30(5), 735–739.
19. Brickman, L. J., Ammerman, B. A., Look, A. E., Berman, M. E., & McCloskey, M. S. (2014). The relationship between non-suicidal self-injury and borderline personality disorder symptoms in a college sample. Borderline personality disorder and emotion dysregulation, 1(1), 1-8.
20. Fox, K. R., Franklin, J. C., Ribeiro, J. D., Kleiman, E. M., Bentley, K. H., & Nock, M. K. (2015). Meta-analysis of risk factors for nonsuicidal self-injury. Clinical psychology review, 42, 156-167.
21. Nock, M. K., Joiner, T. E., Jr, Gordon, K. H., Lloyd-Richardson, E., & Prinstein, M. J. (2006). Non-suicidal self-injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. Psychiatry research, 144(1), 65–72.
22. Brunner, R., Parzer, P., Haffner, J., Steen, R., Roos, J., Klett, M., & Resch, F. (2007). Prevalence and psychological correlates of occasional and repetitive deliberate self-harm in adolescents. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 161(7), 641-649.
23. Zlotnick, C., Donaldson, D., Spirito, A., & Pearlstein, T. (1997). Affect regulation and suicide attempts in adolescent inpatients. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 36(6), 793-798.
24. Eguiluz Uruchurtu, I., & Segarra Echevarría, R. (2001). Introducción a la psicopatología. IM&C. Madrid.
25. Hooley, J. M. (2008). Self-harming behavior: Introduction to the special series on non-suicidal self-injury and suicide. Applied and Preventive Psychology, 12(4), 155-158.
26. Oyebode, F. (2018). Sims' Symptoms in the Mind: Textbook of Descriptive Psychopathology E-Book. Elsevier Health Sciences.
27. Bohus, M., Limberger, M., Ebner, U., Glocker, F. X., Schwarz, B., Wernz, M., & Lieb, K. (2000). Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. Psychiatry research, 95(3), 251–260.
28. Schmahl, C., Greffrath, W., Baumgärtner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Philipsen, A., Lieb, K., Bohus, M., & Treede, R. D. (2004). Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behavior: laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. Pain, 110(1-2), 470–479.

29. Waelde, L. C. (2004). Dissociation and meditation. Journal of Trauma & Dissociation, 5(2), 147-162.
30. Lloyd-Richardson, E. E., Perrine, N., Dierker, L., & Kelley, M. L. (2007). Characteristics and functions of non-suicidal self-injury in a community sample of adolescents. Psychological medicine, 37(8), 1183-1192.
31. Groschwitz, R. C., & Plener, P. L. (2012). The neurobiology of non-suicidal self-injury (NSSI): A review. Suicidology Online, 3(1), 24-32.
32. Schreiner, M. W., Klimes-Dougan, B., Begnel, E. D., & Cullen, K. R. (2015). Conceptualizing the neurobiology of non-suicidal self-injury from the perspective of the Research Domain Criteria Project. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 57, 381-391.
33. Devine, D. P. (2019). Animal models of self-injurious behavior: an update. Psychiatric Disorders, 41-60.
34. Muehlenkamp, J. J., Claes, L., Havertape, L., & Plener, P. L. (2012). International prevalence of adolescent non-suicidal self-injury and deliberate self-harm. Child and adolescent psychiatry and mental health, 6(1), 1-9.
35. Pooley, E. C., Houston, K., Hawton, K., & Harrison, P. J. (2003). Deliberate self-harm is associated with allelic variation in the tryptophan hydroxylase gene (TPH A779C), but not with polymorphisms in five other serotonergic genes. Psychological medicine, 33(5), 775-783.
36. Evans, J., Reeves, B., Platt, H., Leibenau, A., Goldman, D., Jefferson, K., & Nutt, D. (2000). Impulsiveness, serotonin genes and repetition of deliberate self-harm (DSH). Psychological Medicine, 30, 1327-1334.
37. Joyce, P. R., McKenzie, J. M., Mulder, R. T., Luty, S.E., Sullivan, P. F., Miller, A. L., & Kennedy, M. A. (2006). Genetic, developmental and personality correlates of self-mutilation in depressed patients. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 40, 225-229.
38. Nock, M. K., & Mendes, W.B. (2008). Physiological arousal, distress tolerance, and social problemsolving deficits among adolescent self-injurers. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 76, 28-38.
39. Kaess, M., Hille, M., Parzer, P., Maser-Gluth, C., Resch, F., & Brunner, R. (2012). Alterations in the neuroendocrinological stress response to acute psychosocial stress in adolescents engaging in nonsuicidal self-injury. Psychoneuroendocrinology, 37, 157-161
40. Brain, K. L., Haines, J., & Williams, C. L. (1998). The psychophysiology of self-mutilation: Evidence of tension reduction. Archives of Suicide Research, 4, 227-242.
41. Whittle, S., Chanen, A. M., Fornitoc, A., McGorry, P. D., Pantelisc, C., & Yücel, M. (2009). Anterior cingulate volume in adolescents with first presentation borderline personality disorder. Psychiatry Research Neuroimaging, 172, 155- 160
42. Huang, X., Rootes-Murdy, K., Bastidas, D. M., Nee, D. E., & Franklin, J. C. (2020). Brain differences associated with self-injurious thoughts and behaviors: a meta-analysis of neuroimaging studies. Scientific reports, 10(1), 1-13.

43. Garland, M. R., Hallahan, B., McNamara, M., Carney, P. A., Grimes, H., Hibbeln, J. R., Hark, A., & Conroy, R. M. (2007). Lipids and essential fatty acids in patients presenting with self-harm. British Journal of Psychiatry, 190, 112-117.
44. Florkowski, A., Gruszczynski, W., & Wawrzyniak, Z. (2001). Selected biochemical parameters of blood serum in soldiers committing self-mutilation. Mil Med, 166, 375-377
45. Zhang, J., McKeown, R.E., Hussey, J.R., Thompson, S.J.,Woods, J.R., & Ainsworth, B.E. (2004). Low HDL cholesterol is associated with suicide attempt among young healthy women: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Journal of Affective Disorders, 89, 25– 33.
46. McCloskey, M. S., Ben-Zeev, D., Lee, R., Berman, M. E., & Coccaro, E. F. (2009). Acute tryptophan depletion and self-injurious behaviour in aggressive patients and healthy volunteers. Psychopharmacology, 203, 53-61.
47. Witte, A. V., Flöel, A., Stein, P., Savli, M., Mien, L.- K., Wadsak, W., Spindelegger, C., Moser, U., Fink, M., Hahn, A. Mitterhauser, M., Kletter, K., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2009). Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects. Human Brain Mapping, 30, 2558-2570.
48. Hankin, B. L., Barrocas, A. L., Jennes, J., Oppenheimer, C. W., Badanes, L. S., Abela, J. R., Young, J., & Smolen, A. (2011). Association between 5-HTTLPR and borderline personality disorder traits among youth. J Clin Child Adolesc Psychol, 40, 572-85.
49. Crowell, S. E., Beauchaine, T. P., McCauley, E., Smith, C. J., Vasilev, C. A., & Stevens, A. L. (2008). Parent-child interactions, peripheral serotonin, and self-inflicted injury in adolescents. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 76, 15-21
50. Kaess, M., Hille, M., Parzer, P., Maser-Gluth, C., Resch, F., & Brunner, R. (2012). Alterations in the neuroendocrinological stress response to acute psychosocial stress in adolescents engaging in nonsuicidal self-injury. Psychoneuroendocrinology, 37(1), 157-161.
51. Reichl, C., Heyer, A., Brunner, R., Parzer, P., Völker, J. M., Resch, F., & Kaess, M. (2016). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, childhood adversity and adolescent nonsuicidal self-injury. Psychoneuroendocrinology, 74, 203-211.
52. Beauchaine, T. P., Crowell, S. E., & Hsiao, R. C. (2015). Post-dexamethasone cortisol, self-inflicted injury, and suicidal ideation among depressed adolescent girls. Journal of abnormal child psychology, 43(4), 619–632.
53. Sandman, C. A., & Hetrick, W. P. (1995). Opiate mechanisms in self-injury. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 1(2), 130-136.
54. Coid, J., Allolio, B., & Rees, L. H. (1983). Raised plasma metenkephalin in patients who habitually mutilate themselves. The Lancet, 322, 545-546
55. Sher, L., & Stanley, B. H. (2008). The role of endogenous opioids in the pathophysiology of self-injurious and suicidal behaviour. Archives of Suicide Research, 12, 299-308.
56. Sher, L., & Stanley, B. H. (2009). Biological models of nonsuicidal self injury. In: M.K. Nock (Eds.), Understanding nonsuicidal self-injury (99-117). Washington, DC: American Psychological Association.

57. Faye, P. (1995). Addictive characteristics of the behavior of self-mutilation. Journal of psychosocial nursing and mental health services, 33(6), 36-39.
58. Washburn, J. J., Juzwin, K. R., Styer, D. M., & Aldridge, D. (2010). Measuring the urge to self-injure: Preliminary data from a clinical sample. Psychiatry Research, 178(3), 540-544.
59. Victor, S. E., Glenn, C. R., & Klonsky, E. D. (2012). Is non-suicidal self-injury an "addiction"? A comparison of craving in substance use and non-suicidal self-injury. Psychiatry research, 197(1-2), 73-77.
60. Sierra M, Berrios GE. Depersonalization: neurobiological perspectives. Biol Psychiatry. 1998;44(9):898–908
61. Monyer, H., Sprengel, R., Schoepfer, R., Herb, A., Higuchi, M., Lomeli, H., ... & Seeburg, P. H. (1992). Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. Science, 256(5060), 1217-1221.
62. Collingridge, G. (1987). The role of NMDA receptors in learning and memory. Nature, 330(6149), 604-605.
63. Martucci, L., Wong, A. H., Trakalo, J., Cate-Carter, T., Wong, G. W., Macciardi, F. M., & Kennedy, J. L. (2003). N-methyl-d-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia: TDT and case-control analyses. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 119(1), 24-27.
64. Mundo, E., Tharmalingham, S., Neves-Pereira, M., Dalton, E. J., Macciardi, F., Parikh, S. V., ... & Kennedy, J. L. (2003). Evidence that the N-methyl-D-aspartate subunit 1 receptor gene (GRIN1) confers susceptibility to bipolar disorder. Molecular psychiatry, 8(2), 241-245.
65. Platzer, K., & Lemke, J. R. (2019). GRIN1-related neurodevelopmental disorder.
66. Xu, X. X., & Luo, J. H. (2018). Mutations of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in epilepsy. Neuroscience bulletin, 34(3), 549-565.
67. Yamamoto, H., Hagino, Y., Kasai, S., & Ikeda, K. (2015). Specific roles of NMDA receptor subunits in mental disorders. Current molecular medicine, 15(3), 193-205.
68. Zanos, P., & Gould, T. D. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. Molecular psychiatry, 23(4), 801-811.
69. Grosjean, B., & Tsai, G. E. (2007). NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder. Journal of psychiatry & neuroscience, 32(2), 103.
70. Niesters, M., Martini, C., & Dahan, A. (2014). Ketamine for chronic pain: risks and benefits. British journal of clinical pharmacology, 77(2), 357-367.
71. Ballard, E. D., & Zarate, C. A. (2020). The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. Nature Communications, 11(1), 1-7.
72. Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., ... & Charney, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Archives of general psychiatry, 51(3), 199-214.
73. Krystal, J. H., Bennett, A. L., Bremner, J. D., Southwick, S. M., & Charney, D. S. (1995). Toward a cognitive neuroscience of dissociation and altered memory functions in post-traumatic stress disorder.

74. Anand, A., Charney, D. S., Cappiello, A., Berman, R. M., Oren, D. A., & Krystal, J. H. (1997). Lamotrigine reduces the psychotomimetic—but not the mood elevating—effects of ketamine in humans. In American College of Neuropharmacology Annual Meeting, Kamuela, HI.
75. Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Petrakis, I. L., Belger, A., Berman, R. M., Charney, D. S., ... & Madonick, S. (1999). NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. Harvard review of psychiatry, 7(3), 125-143.
76. Leknes, S., & Tracey, I. (2008). A common neurobiology for pain and pleasure. Nature Reviews Neuroscience, 9(4), 314-320.
77. Patterson, D. R. (2010). Clinical hypnosis for pain control. American Psychological Association.
78. Thompson, T., Terhune, D. B., Oram, C., Sharangparni, J., Rouf, R., Solmi, M., ... & Stubbs, B. (2019). The effectiveness of hypnosis for pain relief: A systematic review and meta-analysis of 85 controlled experimental trials. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 99, 298-310.
79. Perlman, D. M., Salomons, T. V., Davidson, R. J., & Lutz, A. (2010). Differential effects on pain intensity and unpleasantness of two meditation practices. Emotion, 10(1), 65–71
80. Salomons, T. V., & Kucyi, A. (2011). Does meditation reduce pain through a unique neural mechanism?. Journal of Neuroscience, 31(36), 12705-12707.
81. Grant, J. A., & Rainville, P. (2009). Pain sensitivity and analgesic effects of mindful states in Zen meditators: a cross-sectional study. Psychosomatic medicine, 71(1), 106–114.
82. Adachi, T., Fujino, H., Nakae, A., Mashimo, T., & Sasaki1, J. (2014). A meta-analysis of hypnosis for chronic pain problems: a comparison between hypnosis, standard care, and other psychological interventions. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 62(1), 1-28.
83. Raz, A. (2005). Attention and hypnosis: neural substrates and genetic associations of two converging processes. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 53(3), 237-258.
84. Buffington, A. L., Hanlon, C. A., & McKeown, M. J. (2005). Acute and persistent pain modulation of attention-related anterior cingulate fMRI activations. Pain, 113(1-2), 172-184.
85. Hsieh, J. C., Stone-Elander, S., & Ingvar, M. (1999). Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. Neuroscience letters, 262(1), 61-64.
86. Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M., & Schönbächler, G. (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. PAIN®, 148(3), 368-374.
87. Frankenstein, U. N., Richter, W., McIntyre, M. C., & Remy, F. (2001). Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. Neuroimage, 14(4), 827-836.

88. Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. Brain, 125(2), 310-319.
89. Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willoch, F., Rummeny, E., Conrad, B., ... & Tolle, T. R. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis. Pain, 109(3), 399-408.
90. Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Weingartner, H., Sirocco, K., Missar, C. D., Pickar, D., & Breier, A. (1996). NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. Neuropsychopharmacology, 14(5), 301-307.
91. Melzack, R., & Wall, P. D. (1988). The challenge of pain (p. 15). London: Penguin.
92. MacLeish, K. T. (2012). Armor and anesthesia: exposure, feeling, and the soldier's body. Medical anthropology quarterly, 26(1), 49-68.
93. Wiech, K., Ploner, M., & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. Trends in cognitive sciences, 12(8), 306-313.
94. Emerson, N. M., Zeidan, F., Lobanov, O. V., Hadsel, M. S., Martucci, K. T., Quevedo, A. S., ... & Coghill, R. C. (2014). Pain sensitivity is inversely related to regional grey matter density in the brain. PAIN®, 155(3), 566-573.
95. Dahlgren, M. K., Hooley, J. M., Best, S. G., Sagar, K. A., Gonenc, A., & Gruber, S. A. (2018). Prefrontal cortex activation during cognitive interference in nonsuicidal self-injury. Psychiatry research: neuroimaging, 277, 28-38.
96. Niedtfeld, I., Schulze, L., Kirsch, P., Herpertz, S. C., Bohus, M., & Schmahl, C. (2010). Affect regulation and pain in borderline personality disorder: a possible link to the understanding of self-injury. Biological psychiatry, 68(4), 383-391.
97. Gradinger, T., Sack, M., Cardinale, V., Thiacourt, M., Baumgärtner, U., Schmahl, C., & Ende, G. (2019). The glutamate to γ-aminobutyric acid ratio in the posterior insula is associated with pain perception in healthy women but not in women with borderline personality disorder. Pain, 160(11), 2487-2496.
98. Magerl, W., Burkart, D., Fernandez, A., Schmidt, L. G., & Treede, R. D. (2012). Persistent antinociception through repeated self-injury in patients with borderline personality disorder. Pain, 153(3), 575-584.
99. Mori, T., & Sawaguchi, T. (2018). Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal of hygiene, 73(1), 51–56.
100. Benjet, C., Gonzalez-Herrera, I., Castro-Silva, E., Mendez, E., Borges, G., Casanova, L., & Medina-Mora, M. E. (2017). Non-suicidal self-injury in Mexican young adults: Prevalence, associations with suicidal behavior and psychiatric disorders, and DSM-5 proposed diagnostic criteria. Journal of Affective Disorders, 215, 1–8.
101. lbores-Gallo, L., Mendez-Santos, J. L., Xochitl-Garcia Luna, A., Delgadillo-Gonzalez, Y., Chavez-Flores, C. I., & Martinez, O. L. (2014). Nonsuicidal self-injury in a community sample of older children and adolescents of Mexico City. Actas Españolas de Psiquiatría, 42(4), 159–168.

102. Ojeda, D., Lareo, L., Ayala, P., & Zarante, I. (2009). Detección de polimorfismos en el gen GRIN1 del receptor ionotrópico de glutamato activado por NMDA en una población de Bogotá. Universitas Médica, 50(3), 335-345.

Anexo 1. Formato de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del proyecto:

ESTUDIO DE POLIMORFISMOS DEL GEN GRIN1 Y ALTERACIONES VOLUMÉTRICAS CEREBRALES EN MUJERES CON AUTOLESIÓN NO SUICIDA QUE REPORTAN HIPOALGESIA

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación, que se llevará a cabo en el instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, en el área de Servicios Clínicos, el cual requiere de su consentimiento voluntario. Su participación es totalmente libre y voluntaria, si decide no participar no se afectará en lo absoluto su atención en este instituto. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

La autolesión no suicida (ALNS) consiste en la realización de un daño a la superficie corporal de uno mismo, pero sin la finalidad de terminar con la vida a través de dichas lesiones. La mayoría de los sujetos reportan poco o nulo dolor (hipoalgesia) durante la ejecución de estas conductas. El presente estudio tiene como objetivo identificar las causas de este comportamiento, analizando un gen llamado GRIN1 y un estudio de resonancia magnética nuclear de cráneo.

¿De qué forma participa?

Primero se realizará una entrevista diagnóstica para valorar si es candidata para participar, así como responder una breve escala sobre la percepción del dolor. Esto toma alrededor de 30 minutos. También se verificará que usted cuente ya con una resonancia magnética de cráneo como parte de su protocolo de estudio en los servicios clínicos (ya que es parte de la investigación trabajar con estos resultados). Una vez se determine que usted es apto(a) para la investigación, se le citará al laboratorio de análisis clínicos del hospital para tomarle una muestra de 5 ml (una cucharada sopera) de sangre venosa para el análisis genético. Se solicitará al departamento de imagenología el acceso a su estudio de resonancia. Este estudio será analizado con un programa de morfometría de volúmenes corticales por voxeles.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

Los riesgos de este procedimiento son mínimos, y casi siempre son reacciones leves y transitorias que pueden incluir: dolor local o un hematoma pequeño en el sitio de la muestra. Los materiales empleados para la toma de la sangre son nuevos y estériles.

¿Cuáles son sus derechos como participante?
Su participación en el estudio es voluntaria. En caso de que usted no desee participar en este estudio, siéntase en total libertad de externar su negativa al investigador con la total certeza de que esto no afectará en lo más mínimo su atención institucional. En caso de que usted firme para aceptar participar, puede también cambiar de opinión en cualquier momento.

¿Su participación en el estudio implica algún gasto adicional?
Su participación en el estudio no representará un gasto económico para usted.

Beneficios resultantes de su participación en el estudio
Su participación en el estudio es muy valiosa y trata, en último término, de ampliar el conocimiento científico a fin de trasladar la investigación biológica a beneficios palpables a otros seres humanos que padecen situaciones similares. En caso de que usted desee contribuir, el responsable del estudio le aplicará, a modo de gratificación, un instrumento conductual denominado "plan de seguridad", que cuenta con datos que validan su utilidad para prevención de conductas suicidas, y en el Instituto contamos con experiencia en su aplicabilidad para conductas parasuicidas, autolesivas, impulsivas y desregulación afectiva. No tendrá ningún costo para usted.

Confidencialidad
Para proteger su identidad, a su información clínica y muestra de sangre se le asignará un código numérico; de tal manera, será imposible su identificación. Sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente. La información que brinde al investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio.
Su identidad no será revelada en los resultados del estudio ni en publicaciones que resulten del mismo.

Contacto:
Si requiere de información complementaria, relacionada con el proyecto, por favor comuníquese con la responsable del proyecto, el Dr. Jose Luis Vega Portales (dr.joseluisvega@outlook.com, teléfono 8331716506, de lunes a viernes en horario de 9 a 17 horas).

Consentimiento y firmas:
He hablado directamente con el responsable del proyecto, quien me ha explicado detalladamente lo concerniente a esta investigación. En caso de haber tenido alguna duda, la ha respondido claramente. Así, en total libertad he decido participar de manera voluntaria en este estudio. Se me explicó que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información. Asimismo, mi muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que yo lo solicite. La custodia de este material estará a cargo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín, en el departamento de Farmacogenética de esta Institución.

Participante
Nombre completo:

Firma

Investigador
Nombre completo:

Firma

Testigo 1
Nombre completo:

Firma

Testigo 2
Nombre completo:

Firma:

Ciudad de México, a de del

Anexo 2. Instrumentos de medición

Autolesión no suicida
Criterios propuestos

A. En al menos 5 días del último año, el individuo se ha infligido intencionadamente lesiones en la superficie corporal del tipo que suelen producir sangrado, hematoma o dolor (p. ej., cortar, que mar, pinchar, golpear, frotar en exceso), con la expectativa de que la lesión sólo conllevará un daño físico leve o moderado (es decir, no hay intención suicida).
Nota: La ausencia de intención suicida o bien ha sido expresada por el individuo, o bien puede inferirse de la realización repetida por parte del individuo de comportamientos que sabe, o ha aprendido, que no es probable que tengan como resultado la muerte.

B. El individuo realiza los comportamientos autolesivos con una o más de las siguientes expectativas:
1. Para aliviar un sentimiento o estado cognitivo negativo.
2. Para resolver una dificultad interpersonal.
3. Para inducir un estado de sentimientos positivos.
Nota: El alivio o respuesta deseados se experimentan durante o poco después de la autolesión, y el individuo puede presentar patrones de comportamiento que sugieren una dependencia de realizarlos repetidamente.

C. Las autolesiones intencionadas se asocian con al menos una de las siguientes:
1. Dificultades interpersonales o sentimientos o pensamientos negativos, tales como la depresión, la ansiedad, la tensión, el enfado, el sufrimiento generalizado o la autocrítica, que tienen lugar en el período inmediatamente anterior al acto autolesivo.
2. Un período de preocupación con el comportamiento que se pretende realizar que es difícil de controlar y que aparece antes de realizar el acto.
3. Pensamientos acerca de autolesionarse que aparecen frecuentemente, incluso cuando no se actúan.

D. El comportamiento no está aceptado socialmente (p. ej., *piercings,* tatuajes, parte de un ritual religioso o cultural), y no se limita a arrancarse una costra o morderse las uñas.

E. El comportamiento o sus consecuencias provocan malestar clínicamente significativo o interfieren con las áreas interpersonal, académica u otras áreas importantes del funcionamiento.

F. El comportamiento no aparece exclusivamente durante los episodios psicóticos, el delirium, la intoxicación por sustancias o la abstinencia de sustancias. En individuos con

un trastorno del neurodesarrollo, el comportamiento no es parte de un patrón de estereotipias repetitivas. El comportamiento no se explica mejor por otro trastorno mental o afección médica (p. ej., trastorno psicótico, trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, síndrome de Lesch-Nyhan, trastorno de movimientos estereotipados con comportamiento autolesivo, tricotilomanía [trastorno de arrancarse el cabello], trastorno de excoriación [dañarse la piel]).

American Psychiatric Association - APA. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. edición). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

En general, cuando usted se autolesiona, ¿cuál de los siguientes describe mejor la sensación dolorosa en ese momento?

Escala de Dundee

0: ausencia de dolor
1: dolor ligero
2: dolor moderado
3: dolor intenso
4: dolor muy intenso