

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina



"Búsqueda de biomarcadores genómicos asociados al suicidio en pacientes mexicanos con síndrome depresivo mayor."

Por:

Q.C.B. María Fernanda Serna Rodríguez

Como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias con orientación en Biología Molecular e Ingeniería Genética

Monterrey, N.L

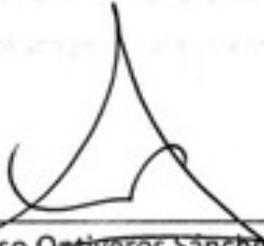
Junio 2019

**Búsqueda de biomarcadores genómicos asociados al suicidio en
pacientes mexicanos con síndrome depresivo mayor.**

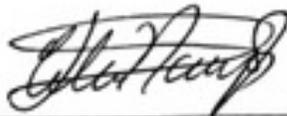
Aprobación de la Tesis:



Dr. en C. Antonio Ali Pérez Maya
Director de Tesis



Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera
Co-Director de Tesis



Dra. en C. Celia Nohemí Sánchez Domínguez
Miembro de la Comisión



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis padres *Protacio y Silvia*, quienes han estado conmigo incondicionalmente en cada paso que doy. Son un gran ejemplo de vida y agradezco de todo corazón el siempre permitirme seguir mis sueños aunque signifique estar lejos de ustedes. Me han enseñado a nunca derrumbarme y luchar por mi objetivos. Este logro se suma a todos los que hemos alcanzado juntos, gracias por tanto.

A mis abuelos *Sr. Raúl Rodríguez, Sra. Yolanda Treviño, Sr. Protasio Serna y Sra. Rosalinda Ramírez*, ustedes cuatro son mi tesoro más grande en la tierra. Desde el día uno han estado pendiente de mí y no tengo palabras para agradecer su gran cariño y amor incondicional. Mis logros siempre son por y para ustedes.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco al *Dr. Antonio Alí Pérez Maya* por el privilegio de contar con su apoyo y asesoría constante durante la realización de esta tesis. Gracias por depositar su confianza en mí desde el primer momento, sobre todo por motivarme y enseñarme lo bonito que es el campo de la investigación.

Al *Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera* por todo el apoyo brindado a lo largo de este trabajo, por la confianza, consejos y ayuda brindada en este tiempo.

A la *Dra. Celia Nohemí Sánchez Domínguez* por su invaluable apoyo y consejos durante todo este tiempo. Gracias por confiar en mí y por estar presente en cada ensayo aportando siempre valiosas sugerencias a este trabajo.

Al *Dr. Iván Marino, Dr. Mario Hernández* y al *Dr. Pablo Zárate* por su apoyo otorgado durante la realización de esta tesis.

Al *Dr. Gerardo Padilla, Dr. Ricardo M. Cerda* y la *M.C. Hazyadeé Frecia Rodríguez* gracias por su apoyo y paciencia para ayudarme a entender la estadística y así poder llevar a cabo el análisis de todos mis resultados, muchas gracias por su tiempo.

A *Juany, Ariadna, Vicky, Lily* y *Lulú* gracias por su apoyo y por hacernos sentir a todos en casa desde el primer día.

Gracias al equipo de trabajo encabezado por el Dr. Alí: *Mariel, Toño, Quiñones, Ketzarly, Caro, Rea* y *Roberto* por hacerme sentir en casa desde el primer día. Gracias por las pláticas, los pasteles, los consejos y todo el apoyo que me brindaron a lo largo de este año.

A mis amigos de generación: *Bustos, Mayra, Gaby y Susy* por estos dos años donde aprendimos, crecimos y también le sufrimos poquito, pero siempre apoyándonos unos a los otros.

Edwin y Elda, me faltarían palabras para agradecerles por todo su apoyo durante estos años. Gracias por permitirme formar parte de su pequeña familia científica, por siempre abrirme las puertas de su laboratorio y sobre todo por escucharme, por permitirme ser su amiga y echarme porras todos los días. Los quiero mucho y le doy gracias a Dios por ponerlos en mi camino.

A mi familia, especialmente a mi hermana *Alejandra* y a mi cuñado *Andrés* quienes son los que están conmigo todos los días. Gracias por estar siempre al pendiente de mí, por seguir creciendo y compartiendo logros juntos. Su cariño y apoyo no tiene precio, los quiero mucho.

A mis mejores amigos: *Mariana Longoria, Estefanía Bernal, Analí Román, Mariana López, Valeria Fantini, Ana María Amaya, Iván Cantú, David Barrios, Gerardo Palacios, José Luis Medina, Felipe Elizondo, Dalia Herrera, Aída Parra, Gladys Garza, Yareth Gopar, Edna Garza, Estefanía Ortega, Mariela Delgadillo y Ana Cristina Alanis*, la palabra gracias se queda corta. Ustedes son familia y siempre han estado a mi lado. Gracias por estar al pendiente de mí, por hacerme reír hasta llorar, por todos los buenos y malos momentos. Los adoro, sin duda alguna, mi vida no sería la misma sin ustedes en ella.

Gracias a todos por tanto.

ÍNDICE

	Página
Lista de Figuras	IV
Lista de Tablas	V
Abreviaturas y Símbolos	VI
Capítulo I.- Introducción	
1.1 Epidemiología mundial del suicidio	1
1.2 Epidemiología del suicidio en México	1
1.3 Factores de riesgo	2
1.3.1 Factores psiquiátricos	4
1.3.1.1 Síndrome Depresivo Mayor	4
1.3.1.2 Depresión Mayor	4
1.3.1.3 Trastorno Bipolar	5
1.3.2 Factores psicológicos	5
1.3.3 Conducta suicida previa	6
1.3.4 Factores genéticos y biológicos	6
1.3.5 Historia familiar de suicidio	7
1.4 Ideación y conducta suicida	7
1.5 Factores protectores	8
1.6 Evaluación de riesgo suicida	8
1.6.1 Entrevista clínica	9
1.6.2 Escalas de evaluación	10
1.7 Medicina personalizada hacia la prevención del suicidio	10
1.7.1 Búsqueda de biomarcadores asociados al suicidio	11
1.7.2 Genes candidatos con probable asociación al suicidio	12
1.7.2.1 Espermidina/Espermina N1-Acetiltransferasa (SAT-1)	13
1.7.2.2 Interleucina-1 β (IL-1 β)	13

1.7.2.3 Transportador dependiente de ATP (<i>ABCA1</i>)	14
Capítulo II.- Justificación	15
Capítulo III.- Hipótesis	17
Capítulo IV.- Objetivos	
4.1 Objetivo General	18
4.2 Objetivos Específicos	18
Capítulo V.- Diseño Experimental	
5.1 Estrategia general	19
5.2 Diseño del experimento	20
5.3 Muestra de estudio	20
5.3.1 Criterios de inclusión	21
5.3.2 Criterios de exclusión	21
5.3.3 Criterios de eliminación	21
Capítulo VI.- Materiales	
6.1 Material biológico	22
6.2 Material de laboratorio	22
6.3 Equipos	23
6.4 Reactivos	24
Capítulo VII.- Métodos	
7.1 Selección de muestras	25
7.2 Extracción de ADN	25
7.2.1 Extracción de ADN de biopsias de tejido	25
7.2.2 Extracción de ADN de sangre periférica	26
7.2.3 Control de calidad de las muestras de ADN	27
7.3 Genotipificación mediante qPCR	28
7.3.1 Análisis de polimorfismos	28
Capítulo VIII.- Resultados	
8.1 Control de calidad de banco de muestras	31
8.2 Características clínicas, patológicas y epidemiológicas de la población en	32

estudio	
8.3 Características clínicas del grupo de pacientes (Grupo 2)	33
8.4 Genotipificación por qPCR de los polimorfismos en los genes <i>SAT-1</i> , <i>IL1B</i> y <i>ABCA1</i> para determinar su probable asociación con el suicidio	34
8.4.1 Cálculo de la muestra	34
8.4.2 Frecuencias genotípicas en los polimorfismos rs6627980, rs5925934 y rs56258994 de <i>SAT-1</i> en casos (suicidio consumado, Grupo 1) vs controles (Grupo 3)	35
8.4.2.1 Análisis por asociación de haplotipo con los polimorfismos rs6627980, rs5925934 y rs56258994 de <i>SAT-1</i> en casos (suicidio consumado, grupo 1) y controles (Grupo 3)	37
8.4.3 Frecuencias genotípicas del polimorfismo rs16944 de <i>IL1B</i> en casos (suicidio consumado, grupo 1) y controles (Grupo 3)	38
8.4.4 Frecuencias genotípicas del polimorfismo rs4149268 de <i>ABCA1</i> en casos (suicidio consumado, grupo 1) y controles (Grupo 3)	38
8.5 Genotipificación mediante qPCR en pacientes psiquiátricos con síndrome depresivo mayor e ideación suicida (Grupo 2) los polimorfismos que mostraron asociación con el suicidio	39
8.6 Integración de los resultados obtenidos y selección de los candidatos que formarán parte del perfil de biomarcadores para la detección del riesgo de suicidio	40
Capítulo IX.- Discusión	41
Capítulo X.- Conclusiones	44
Capítulo XI.- Perspectivas	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	49

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Genómica Funcional Convergente.	12
Figura 2. Estrategia general.	19
Figura 3. Localización de los polimorfismos en sus respectivos genes.	29
Figura 4. Sondas TaqMan®.	30
Figura 5. Gráfica de discriminación alélica.	30
Figura 6. Amplificación mediante PCR de β -globina en muestras de casos y controles.	31
Figura 7. Procedencia de población de estudio.	33
Figura 8. Distribución de trastornos psiquiátricos en pacientes.	34

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Clasificación de factores de riesgo suicida en modificables y no modificables.	3
Tabla 2. Aspectos que evaluar en un paciente con ideación y/o conductas suicidas .	9
Tabla 3. Criterios de inclusión para muestras, pacientes y controles.	21
Tabla 4. Criterios de exclusión para muestras, pacientes y controles.	21
Tabla 5. Condiciones de reacción para la amplificación de β -globina.	28
Tabla 6. Programa de temperaturas para la amplificación de β -globina.	28
Tabla 7. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP).	29
Tabla 8. Condiciones de genotipificación por PCR-Tiempo Real.	29
Tabla 9. Género y rango de edades de todos los participantes	32
Tabla 10. Características de casos Grupo 1 (suicidio consumado).	33
Tabla 11. Alelos y Mínima Frecuencia Alélica (MAF) de cada polimorfismo.	34
Tabla 12. Frecuencias genotípicas y alélicas de rs6627980 en casos (suicidio consumado) y controles.	35
Tabla 13. Frecuencias genotípicas y alélicas de rs5925934 en casos (suicidio consumado) y controles.	36
Tabla 14. Frecuencias genotípicas y alélicas de rs56258994 en casos (suicidio consumado) y controles.	37
Tabla 15. Análisis por asociación de haplotipo de los polimorfismos rs6627980, rs5925934 y rs56258994 de SAT-1.	37
Tabla 16. Frecuencias genotípicas de rs16944 en casos (suicidio consumado) y controles.	38
Tabla 17. Frecuencias genotípicas de rs4149268 en casos (suicidio consumado) y controles.	38
Tabla 18. Frecuencias genotípicas de rs4149268 en pacientes y controles.	39
Tabla 19. Frecuencias genotípicas de rs4149268 en pacientes y casos.	40
Tabla 20. Frecuencias genotípicas de rs4149268 de ABCA1 en base a género.	40

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<i>ABCA1</i>	Transportador dependiente de ATP
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CFG	Genómica Funcional Convergente
CFI-S	Información Funcional Convergente para el suicidio
CNV	Variación en el número de copias
C-SSRS	Escala de Gravedad de Suicidio de Columbia
DM	Depresión Mayor
EHW	Equilibrio de Hardy-Weinberg
Freq.	Frecuencia
Fwd	Forward
G	Gauge
HDL	Lipoproteína de alta densidad
IDB	Escala de Desesperanza de Beck
<i>IL-1β</i>	Interleucina-1 β
IS	Ideación Suicida
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MAF	Mínima Frecuencia Alélica (MAF)
min.	Minutos
mg	Miligramos
mm	Milímetros
mL	Mililitros
ng	Nanogramos
nm	Nanometro
OR	Odds ratio
pb	Pares de bases
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PSR	Sistema de respuesta de estrés de poliamina
pts.	Puntos
Px	Paciente
qPCR	PCR-Tiempo real
rpm	Revoluciones por minuto
Rv	Reverse
<i>SAT-1</i>	Espermidina/Espermina N1-Acetiltransferasa
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Polimorfismo de un solo nucleotido
TB	Trastorno bipolar
vs.	Versus
1000G	Proyecto de los mil genomas
5-HIAA	Ácido 5-Hidroxiindolacético
μ L	Microlitros

RESUMEN

"Búsqueda de biomarcadores genómicos asociados al suicidio en pacientes mexicanos con síndrome depresivo mayor"

Nombre: Q.C.B. María Fernanda Serna Rodríguez

Institución: Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina

Localización: Monterrey, Nuevo León

Fecha de titulación: Junio 2019

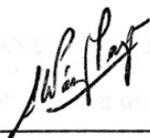
Introducción: Anualmente, a nivel mundial cerca de 800,000 personas se quitan la vida y muchas más intentan hacerlo. El suicidio se puede producir a cualquier edad, en 2015 fue la segunda causa de defunción en el grupo etario de 15 a 29 años en todo el mundo. En México, se registraron 6,291 suicidios en el 2016, lo cual representa una tasa de 5.1 fallecidos por cada 100 mil habitantes. Se estima que alrededor del 43% de la variabilidad en la conducta suicida pudiera ser explicada por la genética. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) son el tipo más común de variación genética y son a menudo marcadores útiles para comprender la biología de los organismos. Se han reportado diversos biomarcadores sanguíneos prometedores para predecir el suicidio, al menos en las poblaciones de pacientes psiquiátricos. La evaluación de variantes en nuestra población, que pudieran afectar la expresión de genes con probable asociación al suicidio, adquiere una enorme importancia como potenciales biomarcadores para predecir el suicidio.

Objetivo: Identificar posibles biomarcadores asociados al suicidio en población mexicana.

Materiales y Métodos: Se obtuvieron 161 muestras de ADN extraídas de biopsias de personas que consumaron el suicidio, 45 aisladas de sangre periférica de pacientes con síndrome depresivo mayor con ideación suicida y 136 a partir de sangre periférica de sujetos controles. Se realizó una genotipificación mediante PCR-tiempo real con sondas TaqMan® diseñadas para la identificación de polimorfismos en los genes *SAT1*, *IL-1 β* y *ABCA1* y se analizó su probable asociación con el suicidio.

Resultados: Los tres polimorfismos de SAT-1 estudiados en este trabajo (rs6627980, rs5925934 y rs56258994), al ser analizados de forma independiente no mostraron asociación con el suicidio, sin embargo, al analizarlos como haplotipo, se encontró asociación del suicidio del haplotipo A-T-T con el suicidio en mujeres ($p = <0.0001$). Por otro lado, el SNP rs4149268 del gen *ABCA1* presentó una probable asociación con el suicidio, exhibiendo un OR de 2 (CI 95%= 1.18-3.37) en la población general, y particularmente presenta un riesgo 2.61 veces mayor en los hombres.

Conclusiones: El alelo variante T del polimorfismo rs4149268 en *ABCA1* es un probable biomarcador asociado al suicidio, siendo el riesgo mayor en hombres. Por otro lado, la combinación de los polimorfismos rs6627980, rs5925934 y rs56258994 en el haplotipo A-T-T de *SAT-1* presenta asociación con el suicidio en mujeres mexicanas.



Dr. en C. Antonio Alí Pérez Maya

Firma de Asesor

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología mundial del suicidio.

El suicidio es la muerte por mano propia en donde hay evidencia de que hubo una intención explícita de terminar con la vida ^[1]. Esto incluye todas las muertes que son resultado directo o indirecto de comportamientos ejecutados por la propia víctima, quien la mayoría de las veces es consciente de la meta que desea lograr ^[2].

A nivel mundial anualmente, cerca de 800 000 personas se quitan la vida y muchas más intentan hacerlo, esto representa una muerte cada 40 segundos. En el 2015, el suicidio fue la segunda causa principal de defunción en el grupo etario de 15 a 29 años en todo el mundo ^[3]. Hay indicios de que, por cada adulto que se suicidó, posiblemente más de otros 20 intentaron hacerlo ^[4].

A nivel mundial, los suicidios representan un 50% de todas las muertes violentas registradas entre hombres y un 71% entre mujeres ^[4]. El suicidio no solo se produce en los países de altos ingresos, sino que es un fenómeno global que afecta a todas las regiones del mundo. En el 2015, más del 78% de los suicidios en todo el mundo tuvieron lugar en países de ingresos bajos y medios ^[3].

1.2 Epidemiología del suicidio en México.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, México ha mostrado una tendencia constante al aumento en la prevalencia de suicidios desde el decenio 1990-1999. A partir del 2000, el incremento se ha acentuado en la población más joven ^[5].

De 1990 a 2011, la tasa de suicidios aumentó para la población en general de 2.2 a 4.9 suicidios por cada 100 000 habitantes. En el 2011 se registraron 5 718 suicidios, de los cuales 80.8% fueron en hombres y 19.2% en mujeres ^[5].

En el 2016 se registraron 6 291 suicidios, esto representa una tasa de 5.1 fallecidos por lesiones autoinfligidas por cada 100 000 habitantes. El suicidio consumado es más frecuente en la población masculina, donde la tasa es de 8.6 suicidios por cada 100 000 hombres, mientras que en las mujeres es de 1.9 por cada 100 000 mujeres ^[6].

En relación con la edad, en los jóvenes de 20 a 29 años se representan las tasas más altas de suicidios. En 2016, la tasa de suicidios fue de 9.5 y 8.2 por cada 100 000 jóvenes en los grupos de 20-24 años y 25-29 años respectivamente ^[6].

1.3 Factores de riesgo.

Se reconoce que la problemática del suicidio es compleja e involucra dimensiones sociales, psicológicas y biológicas, las cuales se interrelacionan entre sí y, generan como efecto el intento de quitarse la propia vida ^[5].

Estos pueden clasificarse en modificables y no modificables. Los primeros se relacionan con los factores sociales, psicológicos y psicopatológicos y pueden modificarse clínicamente. Los no modificables se asocian al propio sujeto o al grupo social al que pertenece y se caracterizan por su mantenimiento en el tiempo y porque su cambio es ajeno al clínico ^[7] (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de factores de riesgo suicida en modificables y no modificables [7].

Modificables	No modificables
<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno afectivo - Esquizofrenia - Trastorno de ansiedad - Abuso de sustancias - Trastorno de personalidad - Otros trastornos mentales - Salud física - Dimensiones psicológicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Heredabilidad - Género - Edad: <ul style="list-style-type: none"> • Adolescentes y adultos jóvenes • Edad geriátrica - Estado civil - Situación laboral y económica - Creencias religiosas - Apoyo social - Conducta suicida previa

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (2012). Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Capítulo 4. Factores asociados con la conducta suicida y evaluación del riesgo suicida.

Dentro de los factores demográficos los más importantes para tener en cuenta son el género y la edad. A nivel mundial la tasa de suicidio consumado es tres veces mayor en hombres que en mujeres. Esto se debe a que los hombres emplean métodos más violentos como el uso de armas de fuego, el ahorcamiento o la precipitación desde edificios altos, mientras que las mujeres suelen emplear métodos menos letales como la sobreingesta de venenos o medicamentos, así como incisiones con elementos cortantes, es por esto por lo que las mujeres presentan una tasa de intentos y de ideación suicida 3-4 veces mayor que los hombres [7].

Las etapas de la vida con más riesgo de intentos y de suicidios consumados a lo largo de la vida son la adolescencia y la senectud. La presencia de suicidios disminuye entre los 45 - 60 años y se vuelve a manifestar en la edad senil, a partir de los 65 años [2, 8]. Se estima que el 36.8% de los suicidios se producen en edades comprendidas entre los 25 y 44 años, y un 25.6% entre los 45 y 59 años. Entre las personas de 60 años o más, ocurren alrededor de 19.9% de los suicidios, sin embargo, las personas de 70 años o mayores presentan una tasa de suicidio de 12.4 por 100 000, la más elevada entre los diferentes grupos de edades [8].

1.3.1 Factores psiquiátricos.

Los factores de riesgo psiquiátricos relacionados con el comportamiento suicida son múltiples y complejos de acuerdo con la enfermedad en el eje psiquiátrico y su interacción con variables sociodemográficas, físicas, biológicas y culturales propias de cada individuo ^[5].

Las enfermedades con las cuales se ha relacionado un riesgo elevado a presentar comportamiento suicida son: depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia, alcoholismo, abuso de sustancias y ansiedad como patología primaria o comorbilidad ^[5].

Se estima que más del 90% de las personas que se suicidan tenían una enfermedad mental en el momento de su muerte, siendo la depresión la más común. Lamentablemente, estos trastornos a menudo no se reconocen, no se diagnostican o se tratan de manera inadecuada. Después de la depresión, los trastornos más comunes asociados al suicidio son otros trastornos del estado de ánimo como el trastorno bipolar, los trastornos por consumo de sustancias, la esquizofrenia y los trastornos de la personalidad^[9].

1.3.1.1 Síndrome Depresivo Mayor.

El síndrome depresivo mayor es una agrupación de signos y síntomas en el que predominan los síntomas afectivos (tristeza profunda, irritabilidad, desesperanza, odio a sí mismo, culpa), aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo y pérdida de placer o interés, fatiga, pensamientos de muerte o suicidio, pérdida de apetito e insomnio ^[9, 10]. El síndrome depresivo se encuentra en diversos trastornos psiquiátricos como la Depresión Mayor (DM) y el Trastorno Bipolar (TB).

1.3.1.2 Depresión Mayor.

La depresión es uno de los factores más relacionados con la conducta suicida, siendo ésta el resultado de la confluencia de un gran número de situaciones y factores que

se combinan entre sí para generar un abanico que iría desde la simple ideación pasajera hasta el suicidio consumado ^[10].

Los pacientes que padecen en un trastorno depresivo mayor tienen varios factores de riesgo para presentar comportamientos suicidas. Un ejemplo de esto es la personalidad agresiva/impulsiva, eventos negativos tempranos en la vida, historial familiar de trastornos afectivos o suicidios consumados, intentos de suicidio previos, inicio temprano del cuadro depresivo, síntomas psicóticos comórbidos y la desesperanza propia de la depresión ^[5]. Se estima que un 15% de las personas que padecen DM llegarán a consumir el suicidio ^[9].

1.3.1.3 Trastorno Bipolar.

El trastorno bipolar es una enfermedad mental que causa cambios extremos en el estado de ánimo que comprenden altos emocionales (manía o hipomanía) y episodios depresivos mayores consisten en síntomas que son lo suficientemente graves para causar dificultades evidentes en las actividades cotidianas. Dichos episodios pueden cursar con síntomas ya mencionados como estado de ánimo depresivo, marcada pérdida del interés, sentimientos de inutilidad, culpa excesiva, así como pensar en el suicidio, planificarlo o llegar a intentarlo ^[11].

En los pacientes con trastorno bipolar, el riesgo de suicidio aumenta 15 veces más que en la población general y éste, en los periodos depresivos, es aún mayor ^[5].

1.3.2 Factores psicológicos.

Las variables psicológicas que han estado asociada a la conducta suicida son: la impulsividad, el pensamiento dicotómico, la desesperanza, dificultad de resolución de problemas, sentimientos de fracaso y el perfeccionismo ^[5, 7].

Entre los rasgos de personalidad más importantes para la conducta suicida está la presencia de agresividad, impulsividad, ira, irritabilidad, hostilidad y ansiedad. La detección de estos rasgos pueden ser marcadores útiles de riesgo de suicidio ^[7].

1.3.3 Conducta suicida previa.

La conducta suicida previa es el predictor más fuerte de riesgo suicida. Personas con intentos previos tienen entre 40 a 66 veces más riesgo de suicidio que la población general. El 16% de las personas que han tenido un intento no fatal volverán a intentarlo en el transcurso de un año y de ellas, entre el 0.5% y el 2% completarán el suicidio ^[12].

Se sabe que los intentos suicidas tienen mayor prevalencia en los jóvenes menores de 25 años, siendo éstos, de dos a tres veces más frecuente en las mujeres, mientras que en los varones, es más frecuente el suicidio consumado ^[5, 7].

1.3.4 Factores genéticos y biológicos.

Entre los aspectos biológicos asociados a las conductas suicidas se han estudiado diversos marcadores biológicos, para tratar de encontrar valores sensibles y específicos con la conducta suicida ^[5].

En las últimas tres décadas se ha visto que anomalías en el funcionamiento del sistema serotoninérgico central están relacionadas con la conducta suicida. Estudios de asociación genética donde utilizan variantes genéticas como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) han demostrado que los genes contribuyen al riesgo de suicidio y han sugerido la relación de varios genes con el comportamiento suicida ^[9]. Estudios realizados en gemelos sugieren que hasta un 45% de las diferencias encontradas en la conducta suicida de los gemelos son explicadas por factores genéticos ^[7].

Ninguna variable biológica por sí sola es un predictor de la conducta suicida, aunque al combinarlas con el resto de los factores de riesgo, pudiera ser evidencia suficiente para desarrollar programas de prevención de este fenómeno ^[5].

1.3.5 Historia familiar de suicidio.

Los antecedentes familiares de suicidio aumentan el riesgo de conducta suicida, especialmente en el género femenino y cuando el intento o el suicidio consumado se ha producido en un familiar de primer grado ^[7]. Se estima que el suicidio de los padres o hermanos aumenta el riesgo de comportamiento suicida de dos a seis veces ^[9].

1.4 Ideación y conducta suicida.

La ideación suicida (IS) es la consideración del suicidio, es decir, una preocupación sobre éste que va más allá de lo usual. Por otro lado, el intento suicida es la conducta de un sujeto que trata de provocarse daño a sí mismo, con la intención deliberada y consciente de producir la muerte como resultado de dicha conducta ^[1, 13].

Entre las conductas relacionadas al suicidio se encuentran las siguientes ^[1, 13, 14, 15, 16].

- Planeación suicida: formulación de un método específico a través del cual uno tiene la intención de morir.
- Suicidio completado: acto intencional de autolesión que resulta en la muerte.
- Suicidio abortado: cuando una persona comienza a tomar medidas para terminar con su vida, pero se detiene a sí mismo.
- Intento interrumpido: cuando una persona comienza a tomar medidas para terminar con su vida, pero alguien o algo lo detiene.
- Comunicación suicida: acto que puede ser verbal o no verbal y se puede definir como un suicidio amenazante (posible comportamiento suicida en el futuro cercano) o como un plan de suicidio (un método propuesto para un posible comportamiento suicida).

Por lo tanto, la ideación suicida es el primer elemento que se puede identificar en el proceso suicida. Un individuo con ideación suicida corre el riesgo de intentar consumar el suicidio dentro de un año y debe ser sujeto a una vigilancia particular.

1.5 Factores protectores.

Son condiciones que promueven la fuerza y la capacidad de recuperación y aseguran que las personas vulnerables reciban apoyo y estén conectadas con otras personas durante los momentos difíciles, lo que hace que las conductas suicidas sean menos probables ^[17].

Estos se pueden dividir en ^[7, 17]:

- *Personales*
 - Habilidad en la resolución de conflictos o problemas.
 - Tener confianza en uno mismo.
 - Habilidad para las relaciones sociales e interpersonales.
 - Presentar flexibilidad cognitiva.
- *Sociales o medioambientales*
 - Apoyo familiar y social.
 - Integración social.
 - Poseer creencias y prácticas religiosas, espiritualidad o valores positivos.
 - Adoptar valores culturales y tradicionales.
 - Tratamiento integral, permanente y a largo plazo en pacientes con trastornos mentales, con enfermedad física o con abuso de sustancias.

1.6 Evaluación del riesgo suicida.

La evaluación del riesgo suicida es una parte fundamental en el manejo y la prevención de la conducta suicida, tanto en atención primaria como en atención especializada. Las dos herramientas básicas para la evaluación del riesgo de suicidio son la entrevista clínica y las escalas de evaluación ^[7].

1.6.1 Entrevista clínica.

La entrevista clínica es el instrumento esencial en la valoración del riesgo suicida, supone el inicio de la interacción entre el paciente y el profesional, por lo que puede jugar un papel relevante en la reducción del riesgo suicida.

Durante la entrevista, es importante realizar una evaluación psicopatológica, así como la recolección de variables sociodemográficas y aquellos factores de riesgo y de protección que permitan un abordaje integral del riesgo de suicidio. En la Tabla 2 se detallan aquellos aspectos claves que deberían tenerse en cuenta en la evaluación del riesgo suicida ^[7]:

Tabla 2. Aspectos que evaluar en un paciente con ideación y/o conductas suicidas ^[7].

Datos Personales	Factores de Riesgo	Factores Protectores	
<ul style="list-style-type: none"> - Sexo - Edad - País de origen - Grupo étnico - Estado civil - Ocupación 	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de trastornos mentales - Intentos previos de suicidio - Historia familiar de suicidio - Enfermedad física, cronicidad, dolor o discapacidad - Antecedentes de suicidio en el entorno - Factores sociales y ambientales 	<ul style="list-style-type: none"> - Habilidades de resolución de problemas - Confianza en uno mismo - Habilidades sociales - Hijos - Calidad del apoyo familiar y social - Religión, espiritualidad o valores positivos - Valores culturales y tradiciones 	
Características de la ideación suicida	Características del intento suicida	Evaluación clínica	Tipo de conducta suicida
<ul style="list-style-type: none"> - Planificación - Evolución - Frecuencia - Valoración de la intencionalidad y determinación 	<ul style="list-style-type: none"> - Desencadenantes - Valoración de la intencionalidad - Letalidad de la conducta - Método - Actitud ante la conducta suicida actual - Despedida en los días previos 	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración del nivel de conciencia - Afectación de la capacidad mental - Intoxicación por alcohol u otras drogas - Enfermedades mentales - Estado de ánimo - Planes de suicidio 	<ul style="list-style-type: none"> - Ideación suicida - Comunicación suicida - Conducta suicida

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (2012). Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Capítulo 4. Factores asociados con la conducta suicida y evaluación del riesgo suicida.

1.6.2 Escalas de evaluación.

Existen instrumentos como cuestionarios y escalas para la evaluación de riesgo suicida. La FDA actualmente promueve el uso de un cuestionario para las diferentes categorías de comportamiento suicida en todos los ensayos clínicos: Escala de Gravedad de Suicidio de Columbia (C-SSRS) ^[9].

La C-SSRS fue diseñada por un grupo de científicos clínicos líderes de la Universidad de Columbia, la Universidad de Pennsylvania y la Universidad de Pittsburgh. La escala surgió por la necesidad de una herramienta para medir la gravedad de la ideación y conducta suicida. Esta escala apoya la evaluación del riesgo de suicidio a través de una serie de preguntas simples y en lenguaje sencillo que cualquiera puede formular. Las respuestas ayudan a los usuarios a identificar si alguien está en riesgo de suicidio, evaluar la gravedad y la inmediatez de ese riesgo y así poder decidir el nivel de apoyo que la persona necesita ^[9, 18].

Otra escala que es ampliamente utilizada es la escala de Desesperanza de Beck (IDB), la cual fue diseñada para medir el grado de pesimismo personal y las expectativas negativas hacia el futuro inmediato y a largo plazo. Esta escala consta de 20 preguntas de verdadero o falso. Cada respuesta se puntúa 0 o 1, por lo que el rango de puntuación oscila de 0 a 20. Una puntuación de 9 o mayor indicaría riesgo de suicidio ^[7].

1.7 Medicina personalizada hacia la prevención del suicidio.

Hasta la fecha, no hay herramientas objetivas y confiables para evaluar y rastrear los cambios en el riesgo suicida sin preguntar directamente a las personas. Tales herramientas son muy necesarias, ya que las personas en riesgo a menudo eligen no compartir su ideación o intención con los demás, por temor al estigma, la hospitalización o que sus planes puedan verse frustrados ^[19].

1.7.1 Búsqueda de biomarcadores asociados al suicidio.

Un biomarcador puede definirse como "una característica que mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica". Para generalizar su uso, estos deben ser simples de detectar, no invasivos y baratos. Estos se pueden dividir en biomarcadores de detección, de diagnóstico y de pronóstico. Hablando sobre el suicidio, los biomarcadores también podrían dividirse en biomarcadores de diátesis (para evaluar quiénes están en riesgo suicida) y en biomarcadores de estrés (para ver cuándo el individuo intentará suicidarse) ^[20].

Se han identificado pocos biomarcadores asociados al suicidio. Un ejemplo es el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), metabolito principal de la serotonina, que se ha encontrado en bajas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas que consumaron el suicidio. La gran limitante de este biomarcador es que la obtención del LCR requiere de una punción lumbar la cual es muy invasiva para el paciente ^[21].

Dado que los biomarcadores deben ser fáciles de obtener, no invasivos y económicos, las recientes investigaciones se han centrado en la búsqueda de otros biomarcadores putativos del comportamiento suicida, como colesterol reducido, ácidos grasos omega 3 o factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en suero o plasma ^[21].

De igual manera se han realizado diferentes estudios de asociación genética que utilizan variantes genéticas como los SNP donde han demostrado que varios genes, como aquellos del sistema serotoninérgico, contribuyen al riesgo suicida. Además, existen investigaciones donde estudiaron familias, gemelos, así como estudios en personas adoptadas, que sugieren fuertemente la heredabilidad al suicidio ^[9].

1.7.2 Genes candidatos con probable asociación al suicidio.

Recientemente se ha desarrollado un enfoque combinado de gran alcance para eliminar la señal de ruido en los estudios genéticos y de expresión de genes, denominada Genómica Funcional Convergente (CFG). CFG integra y traduce varias líneas independientes de evidencia genética y datos genómicos funcionales, a partir de estudios en humanos y modelos animales, como una estrategia bayesiana para identificar y priorizar los resultados, reduciendo los falsos positivos y falsos negativos inherentes a cada enfoque individual. La metodología CFG ya se ha aplicado con cierto éxito para ayudar a identificar y priorizar los genes candidatos, las vías y los mecanismos de algunos trastornos neuropsiquiátricos, así como el descubrimiento de biomarcadores en la sangre para desórdenes del estado de ánimo ^[19, 22].

Para el análisis de CFG, Niculescu y cols. priorizaron los hallazgos en tejido de cerebro humano postmortem sobre los hallazgos genéticos. Le evidencia de expresión en cerebro humano recibió 4 puntos, mientras que la evidencia genética humana recibió 2 puntos. Además, también les dieron prioridad a ciertos genes basándose en análisis de expresión diferencial que se realizaron inicialmente para identificarlos. Los genes identificados mediante análisis de expresión diferencial reciben 6 puntos (Figura 1) ^[19].

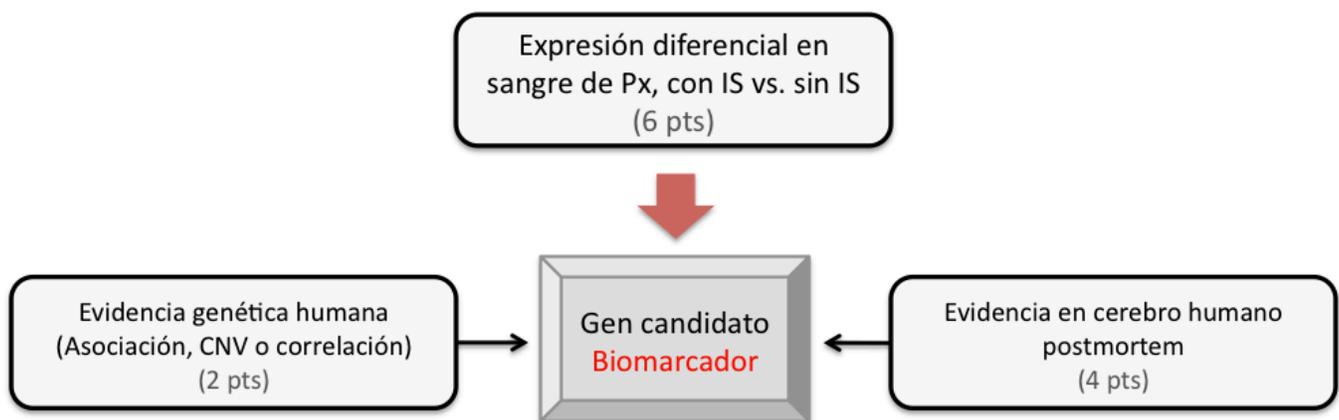


Figura 1. Genómica Funcional Convergente. Para identificar y priorizar genes candidatos asociados al suicidio en base a evidencia genética humana, expresión diferencial en sangre de pacientes con o sin ideación suicida, así como de evidencia en tejido cerebral post mortem.

Tras realizar el análisis de CFG, Niculescu y cols. determinaron que Espermidina/Espermina N1-Acetiltransferasa (*SAT-1*) es el biomarcador con la puntuación más alta, con la evidencia convergente más extensa, siendo así el biomarcador de mayor riesgo al suicidio. Otros genes candidatos que mostraron cierta asociación al suicidio y a la DM son la Interleucina-1 β (*IL-1 β*) y el Transportador dependiente de ATP (*ABCA1*)^[19, 22].

1.7.2.1 Espermidina/Espermina N1-Acetiltransferasa (*SAT-1*).

El gen *SAT1* se encuentra en el cromosoma Xp22.1 y contiene 6 exones. Este codifica a la espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (*SAT1*), enzima que controla la velocidad en el catabolismo de la poliamina y desempeña un papel importante en la regulación del sistema de respuesta de estrés de poliamina (PSR). Alteraciones en la regulación de *SAT1* resultan en niveles alterados de espermina y espermidina, lo que potencialmente interrumpe la homeostasis de la poliamina y modifica la respuesta del cuerpo al estrés^[23].

Se han reportado variaciones en la expresión de *SAT-1* en tejido cerebral post mortem de personas que consumaron el suicidio, donde esta se encuentra disminuida en diferentes regiones del cerebro^[23]. Si este gen se altera en pacientes suicidas o en aquellos con IS, su expresión o polimorfismos en éste, que afecten su expresión, podrían analizarse como posibles biomarcadores asociados al suicidio^[24, 25].

1.7.2.2 Interleucina-1 β (*IL-1 β*).

El gen *IL-1 β* es uno de los ocho genes de la familia interleucina 1 que forman parte de un grupo de genes de citocinas en el cromosoma 2. La proteína codificada por este gen es la interleucina-1 β , la cual es producida por macrófagos activados y es un mediador importante de la respuesta inflamatoria, participando también en mecanismos celulares como la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis^[26].

Las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante en el estrés y en la fisiopatología de la depresión, dos factores de riesgo para el suicidio. La IL-1 β es uno de

los principales mediadores en el diálogo entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso central. Las citocinas aumentan en el suero de pacientes con depresión y comportamiento suicida. Niveles elevados de la IL-1 β se encuentran asociados a trastornos del espectro del estado de ánimo y la tasa de expresión se puede ver afectada por polimorfismos en este gen ^[27, 28].

1.7.2.3 Transportador dependiente de ATP (*ABCA1*).

Los transportadores ABC (casete de unión a ATP) son proteínas que en su mayoría están especializadas en el transporte activo de sustancias a través de la membrana celular, aunque hay algunos miembros de esta familia que ejercen otras funciones. Dentro de esta familia de transportadores se encuentra el gen *ABCA1* ubicado en el cromosoma 9q31.1, el cual codifica para la proteína transportadora *ABCA1* que participa en la síntesis de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como en el mantenimiento de la homeostasia del colesterol ^[29].

Desde los 90s se ha investigado la asociación del colesterol con el suicidio, pero hasta la fecha los resultados no han sido concluyentes. Es por esto por lo que muchos estudios determinan al colesterol como un potencial biomarcador asociado al suicidio. Knowles y cols. sugieren que el flujo de salida de colesterol puede ser clave para la asociación entre el colesterol libre y el intento suicida ^[30].

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN

2. Justificación.

En la actualidad no existen herramientas objetivas y confiables para evaluar y rastrear los cambios en el riesgo suicida sin consultar directamente a las personas.

Estas herramientas se necesitan desesperadamente, ya que las personas en situación de riesgo a menudo eligen no compartir sus ideas o intenciones con los demás, por temor al estigma, la hospitalización, o a que sus planes pueden ser frustrados.

En México la tasa de suicidio incrementa cada año, por lo que es importante identificar biomarcadores que nos permitan evaluar el riesgo en aquellas personas que son propensas a consumir el suicidio y así apoyar al área clínica estableciendo protocolos para prevenir el suicidio.

Este trabajo de tesis pertenece al proyecto titulado "Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio" aprobado por CONACyT en la convocatoria de Atención Problemas Nacionales 2017 con número de registro **5012**.

En dicho proyecto se está realizando un abordaje multidisciplinario donde se realiza una búsqueda de biomarcadores en áreas como la farmacogenómica, epigenética, imagenología, diversos metabolitos séricos, micro RNA y RNAInc, entre otros.

En esta tesis de maestría nos enfocamos en la búsqueda de biomarcadores genómicos mediante el análisis de variantes en los genes descritos anteriormente con asociación al suicidio.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

3. Hipótesis.

Polimorfismos en los genes *SAT-1*, *IL-1B* y *ABCA1* son probables biomarcadores asociados al suicidio en pacientes mexicanos con síndrome depresivo mayor.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1 Objetivo General.

Identificar posibles biomarcadores asociados al suicidio en población mexicana.

4.2 Objetivos Específicos.

1. Generar una colección de muestras de ADN de mexicanos que consumaron el suicidio, de pacientes psiquiátricos con diagnóstico de síndrome depresivo mayor con ideación suicida y de sujetos controles sin ideación suicida.
2. Identificar mediante qPCR polimorfismos en los genes *SAT-1*, *IL-1B* y *ABCA1* para determinar su probable asociación con el suicidio (suicidio consumado y controles).
3. Evaluar mediante qPCR en pacientes psiquiátricos con diagnóstico de síndrome depresivo mayor e ideación suicida los polimorfismos que mostraron asociación con el suicidio.
4. Integrar los resultados obtenidos y seleccionar los candidatos que formarán parte del perfil de biomarcadores para la detección del riesgo de suicidio.

CAPÍTULO V

DISEÑO EXPERIMENTAL

5.1 Estrategia General.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la UANL, con la clave BI18-00002. Una vez aprobado, se recolectaron biopsias de tejido de personas que consumaron el suicidio del archivo histórico del Departamento de Medicina Forense (Hospital Universitario, UANL). Además, se invitaron a participar a pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida, así como a controles físicamente saludables. Los participantes leyeron y firmaron la carta de consentimiento informado, llenaron una hoja de recolección de datos y contestaron las escalas C-SSRS, IDB y CFI-S. A cada participante se le realizó una punción venosa para obtener sangre periférica. La extracción de ADN se realizó a partir de las biopsias de tejido y de sangre periférica. A las muestras de ADN se les realizó una genotipificación de los SNPs en los genes *SAT-1*, *IL-1B* y *ABCA1* utilizando la metodología de PCR-tiempo real. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS (Figura 2).

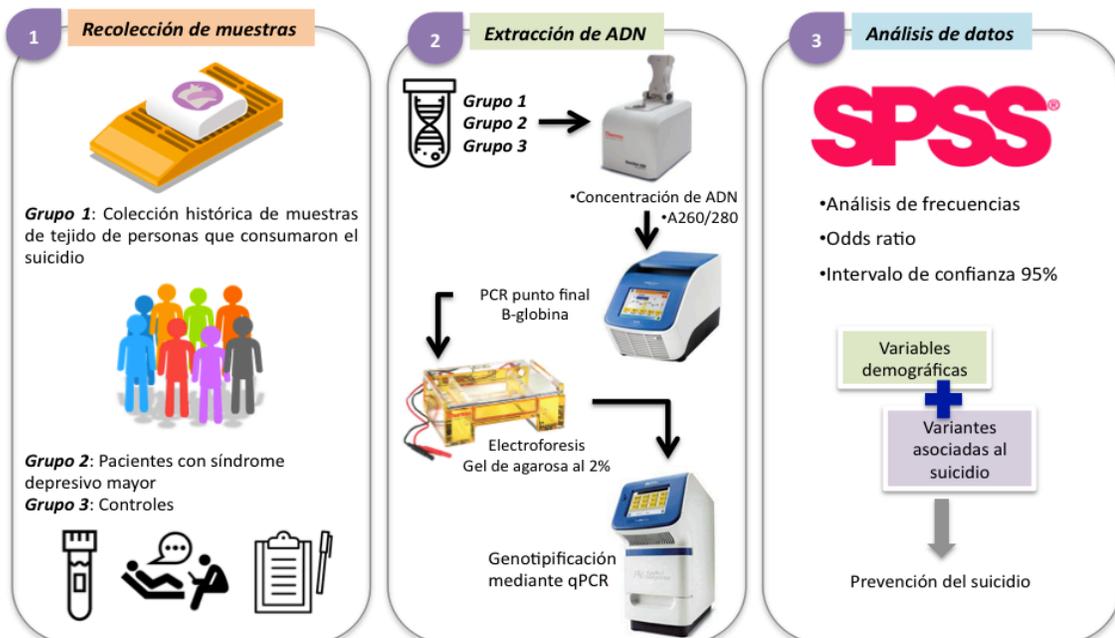


Figura 2. Estrategia general. Comprende las etapas de recolección de muestras, extracción y purificación del ADN, genotipificación de los polimorfismos y análisis de datos.

5.2 Diseño del experimento.

La presente investigación es un estudio de casos y controles, transversal y observacional. El protocolo fue sometido y aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con la clave BI18-00002 (Anexo 1, carta de aceptación), y fue financiado por fondos del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) para Atención a Problemas Nacionales con el número de registro: 5012.

El desarrollo experimental del proyecto tuvo como sede el Laboratorio de Genómica y Bioinformática, perteneciente al Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, así como en la Unidad de Terapias Experimentales del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, UANL.

5.3 Muestra de estudio.

Para este estudio se obtuvieron muestras de tres grupos:

Grupo 1: biopsias de tejidos de personas que consumaron el suicidio que provinieron del archivo histórico de tejidos del Departamento de Medicina Forense del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Por otro lado, se realizó una recolección de muestras de sangre periférica de pacientes y controles, a continuación se describen los dos grupos:

Grupo 2: Pacientes diagnosticados con síndrome depresivo mayor e ideación suicida los cuales fueron evaluados por un psiquiatra.

Grupo 3: Controles físicamente saludables que no tengan diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico y que no presenten ideación suicida.

A cada paciente y control al cual se le invitó a participar en el estudio, se le dio información detallada oral y escrita acerca del protocolo. Si accedían a participar, tanto los pacientes como los controles firmaron de manera voluntaria la carta de Consentimiento

Informado (Anexo 2) y se procedió a realizar la toma de muestra de sangre periférica. Además, de cada paciente y control se obtuvieron datos demográficos, antecedentes médicos e historial psiquiátrico familiar a través de una Hoja de Recolección de Datos (Anexo3). También se les realizó una evaluación de riesgo suicida y depresión a través de las escalas C-SSRS (Anexo 4), IDB (Anexo 5) y la escala de Información Funcional Convergente para el suicidio de Niculescu y cols (Anexo 6).

5.3.1 Criterios de inclusión.

Tabla 3. Criterios de inclusión para muestras, pacientes y controles.

Consumaron el suicidio	Pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida	Controles
<ul style="list-style-type: none"> Haber fallecido por suicidio. Contar con biopsia de tejido en archivo histórico del Departamento de Medicina Forense. Contar con datos como género, edad y método de suicidio. 	<ul style="list-style-type: none"> Mayor de 18 años. Físicamente saludable. Valorado por un psiquiátrica que dictamine que tiene ideación suicida. 	<ul style="list-style-type: none"> Mayor de 18 años. Físicamente saludable. No padecer de algún trastorno psiquiátrico. No presentar ideación suicida.

5.3.2 Criterios de exclusión.

Tabla 4. Criterios de exclusión para muestras, pacientes y controles.

Consumaron el suicidio	Pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida	Controles
<ul style="list-style-type: none"> Haber fallecido por otra causa que no sea suicidio. 	<ul style="list-style-type: none"> No está físicamente saludable. El psiquiatra dictamina que no presenta ideación suicida. Si presenta infección por VIH, hepatitis B, infecciones bacterianas o virales no controladas. Incapacidad de dar su consentimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> No está físicamente saludable. Presenta ideación suicida. Incapacidad de dar su consentimiento.

5.3.3 Criterios de eliminación

Se eliminaron aquellas muestras con mala calidad o cantidad insuficiente de ADN para realizar el análisis.

CAPÍTULO VI

MATERIALES

6.1 Material biológico.

- Biopsias de tejido de personas que consumaron el suicidio, pertenecientes a un archivo histórico del Departamento de Medicina Forense del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".
- Muestras de sangre periférica de pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida fueron recolectadas por el Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera.
- Muestras de sangre periférica de controles fueron recolectadas en la Unidad de Terapias Experimentales del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, UANL.

6.2 Material de laboratorio.

- Agujas para toma múltiple negra 22Gx38mm
- Espátula
- Gradilla
- Matraz de Erlenmeyer 250 ml
- Microtubos de 2 mL
- Microtubos de 1.5 mL
- Microtubos de 0.6 mL
- Microtubos de 0.2 mL
- Pipetas automáticas de 10-1000 μ L
- Pipetas automáticas de 20-200 μ L
- Pipetas automáticas de 2-20 μ L
- Pipetas automáticas de 0.2-2 μ L

- Pipetas automáticas de 0.1-2 μ L
- Placas de 96 pocillos
- Placa de reacción óptica con 96 pocillos Applied Biosystems® MicroAmp® Fast con código de barras
- Probeta de 100 mL
- Puntas estériles desechables de 100-1000 μ L
- Puntas estériles desechables de 20-200 μ L
- Puntas estériles desechables de 2-20 μ L
- Puntas estériles desechables de 1-10 μ L
- Torniquete
- Torundas
- Tubos de PCR de 8 tiras de 0.2 mL
- Tubos de plástico tapón color lila 4mL para toma de muestra sanguínea (EDTA-K₂) 13X75mm
- Tubos de plástico tapón color rojo 6mL para toma de muestra sanguínea con activador de coagulo 13X100mm

6.3 Equipos

- Balanza analítica Adventurer™ SL, Ohaus
- Cabina para PCR MY-PCR Prep Station de Mystaire
- Cabina para PCR UV, UVP Ultra Violet Product™
- Cámara de electroforesis Owl™ EasyCast™ B2, Thermo Scientific
- Centrifuga Sorvall™ ST 16R, Thermo Scientific
- Espectrofotómetro NanoDrop 2000, Thermo Scientific
- Fuente de poder compacta EC-300XL, Thermo Scientific
- Microcentrífuga Digital Spectrafuge™ 24D, Labnet International
- Microcentrífuga para placas Mini Plate Spinner MSP1000 Labnet
- PCR-Tiempo Real StepOnePlus, Applied Biosystems
- Termociclador Veriti 96-Well, Applied Biosystems
- Thermomixer R 2mL, Eppendorf

- Transiluminador UV, Mini Darkroom UVP
- Vortex-Genie 2, Scientific Industries, Inc.

6.4 Reactivos

- Agua destilada
- Buffer de lisis TSNT
- Buffer TAE 1X
- Buffer TE 1X
- DNeasy Blood & Tissue Kit
- Etanol 100%
- Etanol 75%
- Fenol saturado
- Kit ELISA para suero humano QuickDetect™ 24(S)-Hydroxycholesterol
- Sevag
- Sondas TaqMan® SNP Genotyping Assay, Thermo Fisher (Applied Biosystems)
- TaqMan® Universal PCR Master Mix, Thermo Fisher (Applied Biosystems)

Capítulo VII

MÉTODOS

7.1 Selección de muestras.

Las biopsias de tejido de personas que consumaron el suicidio se obtuvieron del archivo histórico del Departamento de Medicina Forense. Por otro lado, a cada participante se le tomaron 6 mL de sangre venosa en un tubo rojo con activador de la coagulación y 8 mL en 2 tubos con EDTA-K₂. Las muestras fueron centrifugadas, fraccionadas y almacenadas para generar un almacén de bioespecímenes de los participantes del estudio. A la vez se generó un archivo electrónico en el programa SPSS con los datos recolectados de cada participante.

7.2 Extracción de ADN.

Para la extracción de ADN se utilizó el kit DNeasy Blood & Tissue Kit en las biopsias de tejido, mientras que para las muestras de sangre venosa se realizó una extracción fenol-cloroformo.

7.2.1 Extracción de ADN de biopsias de tejido.

La extracción de ADN de las biopsias de tejido se realizó empleando el kit de extracción DNeasy Blood & Tissue Kit, siguiendo el protocolo descrito por el fabricante.

Se colocaron trozos pequeños de hasta 25mg de tejido en tubo de microcentrífuga de 1.5 mL. Se añadieron 180 µL de Buffer ATL, 20 µL de proteinasa K y se mezcló en vórtex. Se incubó a 56 °C por 1-3 horas, hasta que el tejido estuvo completamente lisado.

Se mezcló en vórtex por 15 segundos para posteriormente agregar 200 µL de Buffer AL y mezclar. Se agregaron 200 µL de etanol (96-100%) y nuevamente se mezcló en

vórtex. Con ayuda de una pipeta, se recolectó lo obtenido anteriormente (incluyendo el precipitado) y se traspasó a la columna de centrifugación colocada en un tubo de recolección de 2 mL. Se centrifugó a 8000 rpm por 1 min. y se desecharon los tubos de paso y de recolección.

Se colocó la columna de centrifugado en un nuevo tubo de recolección de 2 mL. Se agregaron 500 µL de buffer AW1 y se centrifugó durante 1 min. a 8000 rpm. Se desechó el tubo de paso y de recolección. Se colocó la columna de centrifugado en un nuevo tubo de recolección de 2 mL y se agregaron 500 µL de buffer AW2 siguiendo con una centrifugación durante 3 min. a 14,000 rpm. Se desechó el tubo de paso y de recolección. Se colocó la columna de centrifugado en un tubo microtubo de 1.5 o 2 mL y se agregaron 200 µL de Buffer AE directamente sobre la membrana. Se incubó a temperatura ambiente durante 1 min. para luego centrifugar durante 1 min. a 8000 rpm para eluir.

7.2.2 Extracción de ADN de sangre periférica.

Para realizar la extracción de ADN genómico de las muestras de sangre se siguió el siguiente protocolo:

Se colocaron 500 µL de sangre, plasma o suero en un microtubo de 2 mL con 200 µL de buffer de lisis TSNT (Tritón X-100 2%, SDS 1%, NaCl 100 mM, Tris HCl pH 8 10mM, EDTA pH8 1mM) y se mezclaron en vórtex a velocidad alta durante 1 a 3 minutos. Se agregaron 500 µL de fenol saturado y se mezcló en vórtex a velocidad alta durante 1 a 3 minutos.

Se agregaron 100 µL de Sevag y se mezcló en vórtex durante 3 a 5 minutos. Se agregaron 200 µL de TE 1X (EDTA 100mM y Tris HCl 1M) y se mezcló en vórtex a velocidad alta durante 1 min. Las muestras se centrifugaron por 8 min. a 10,000 rpm y se transfirió la fase acuosa a un microtubo de 1.5 mL, teniendo mucho cuidado de no contaminar con la fase orgánica. Se volvieron a extraer las muestras a partir de la fase acuosa, agregando 100 µL de Sevag mezclando en vórtex de 3 a 5 min.

Se agregaron 200 μL de TE 1X y se mezclaron en vórtex durante 1 min. Se centrifugaron las muestras durante 8 min. a 10,000 rpm y se transfirió la fase acuosa en un microtubo de 1.5 mL. Se agregaron 2.5 volúmenes de etanol al 100% y se mezclaron gentilmente por inversión. Se dejaron reposar durante 1 hora a bajas temperaturas (-70°C), o por toda la noche a -20°C . Se centrifugaron 15 min. a 14,000 rpm, se decantó el sobrenadante y se lavó la pastilla agregando 500 μL de etanol al 70%, agitando el tubo hasta que la pastilla se desprendiera. Se centrifugó por 15 min. a 14,000 rpm y se dejó secar la pastilla de ADN a temperatura ambiente durante 20 - 40 min., o bien hasta que se haya evaporado el etanol por completo. Se resuspendió la pastilla agregando 50 μL de agua destilada.

7.2.3 Control de calidad de las muestras de ADN.

Tras realizar la extracción de ADN, se realizó un control de calidad a las muestras para medir su concentración y determinar la pureza e integridad.

1. Cuantificación: Se tomó de 1 μL de cada ADN y se le midió su absorbancia en el NanoDrop 2000.
2. Determinación de pureza: Se tomó 1 μL de la muestra y se evaluó su pureza con los cocientes de absorbancia 260/280 y 260/230 nm. El criterio de aceptación para el cociente 260/280 fue de 1.8 - 2.0 y para el cociente 260/230 fue de 2.0 - 2.2.
3. Integridad: Se observó la integridad de la muestra en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y se analizó en un fotodocumentador.
4. Control de calidad del ADN por medio de PCR: para comprobar que el ADN extraído fuera amplificable por medio de PCR se emplearon iniciadores que generaban un producto amplificado de 268 pb, correspondientes a un fragmento del exón 2 del gen β -globina. En la Tabla 5 se muestran las condiciones de reacción para la amplificación de β -globina, mientras que en la Tabla 6 se muestra el programa de temperaturas para dicha

amplificación. Los productos se observaron en un gel de agarosa al 2%, teñido con bromuro de etidio y se analizó en un fotodocumentador.

Tabla 5. Condiciones de reacción para la amplificación de β -globina.

Reactivo	Concentración	Volumen (μ L)
GoTaq	10X	6
FWD	50 μ M	0.25
REV	50 μ M	0.25
Agua libre de nucleasas	-	3.5
ADN	50ng/ μ L	2

Tabla 6. Programa de temperaturas para la amplificación de β -globina.

Etapa	Temperatura ($^{\circ}$ C)	Tiempo	
Desnaturalización inicial	94	5 min	
Desnaturalización	94	0.30 seg	
30 ciclos	Alineamiento	57	0.30 seg
	Extensión	72	2 min
Terminación	4	-	

Al cumplir con estos parámetros, se prepararon diluciones de trabajo a una concentración final de 50 ng/ μ L de ADNg.

7.3 Genotipificación mediante qPCR.

7.3.1 Análisis de polimorfismos.

A todas las muestras incluidas en este estudio (personas que consumaron el suicidio, pacientes con síndrome depresivo mayor y controles) se les realizó la genotipificación de cinco SNPs en los genes *SAT-1*, *IL-1B* y *ABCA1*. Se utilizaron sondas TaqMan[®] Pre-Diseñadas SNP Genotyping Assay las cuales se encuentran disponibles comercialmente en Thermo Fisher (Applied Biosystems), en la Tabla 7 se muestran los números de identificación, así como la localización de estos en sus respectivos genes (Figura 3). En la Tabla 8 se muestran las condiciones de reacción para los SNPs estudiados en este trabajo.

Tabla 7. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP).

Gen	Polimorfismo	Localización	ID	Catálogo
<i>SAT-1</i>	rs6627980	3' flanqueante	C__30375997_10	4351379
	rs5925934	Promotor	C__30249496_10	4351379
	rs56258994	Promotor	C__89614155_10	4351379
<i>IL-1B</i>	rs16944	Promotor	C__1839943_10	4351379
<i>ABCA1</i>	rs4149268	Intrón 2	C__2959481_10	4351379

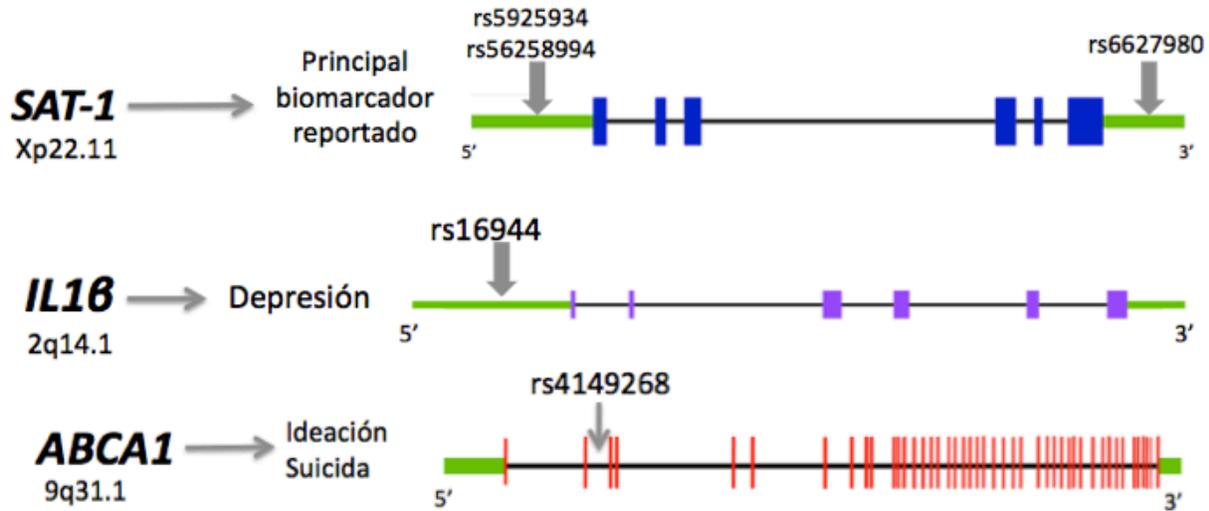


Figura 3. Localización de los polimorfismos en sus respectivos genes. Los polimorfismos se encuentran ubicados en regiones con potencial para generar variaciones en la expresión génica. Con flechas se señala la localización de cada polimorfismo en su respectivo gen.

Tabla 8. Condiciones de genotipificación por PCR-Tiempo Real.

Reactivo	Concentración	Volumen (µL)
TaqMan® Universal PCR Master Mix	1X	2.5
Sonda TaqMan® Genotyping Assay	1X	0.25
ADN	50 ng/µL	2
Agua libre de nucleasas	-	0.25

Se utilizó el software StepOne V2.1 del equipo StepOnePlus de Applied Biosystems bajo las condiciones establecidas en la Tabla 6 para detectar el genotipo que presentan los participantes para cada polimorfismo. La discriminación entre estos grupos (homocigoto para alelo variante, heterocigoto y homocigoto para alelo normal) es posible debido a que la reacción de PCR se lleva a cabo en presencia de sondas marcadas con fluoróforos (Figura 4).

Alelo 1.- Fluorocromo FAM™ unido al extremo 5' de la sonda del alelo 1 (alelo normal)
 Alelo 2.- Fluorocromo VIC® unido al extremo 5' de la sonda del alelo 2 (alelo variante)

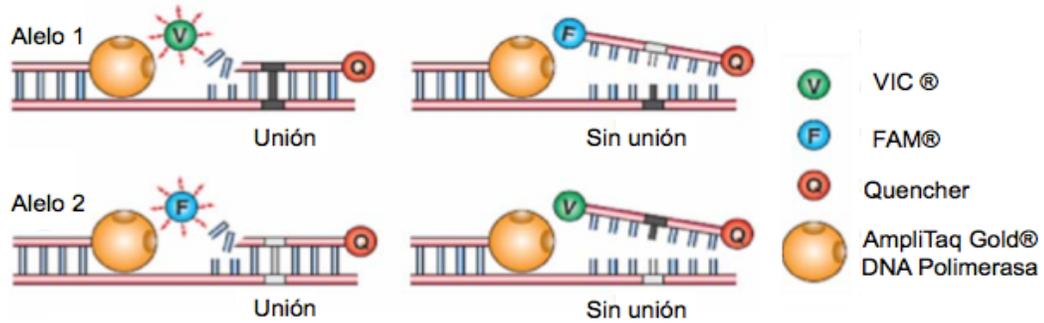


Figura 4. Sondas TaqMan®. Sondas de hidrólisis marcadas con fluróforos diseñadas para incrementar la especificidad de la qPCR.

La reacción aprovecha la actividad de la enzima ADN polimerasa que tiene la capacidad de sintetizar el ADN de las células y de degradar la sonda marcada. Cuando esta sonda es degradada, se libera fluorescencia, ya sea por la sonda del alelo normal o la del alelo variante. La fluorescencia es detectada por el equipo mientras que el software agrupo a los pacientes según la fluorescencia que emiten, ya sea por un solo fluorocromo para indicar homocigosidad o ambos indicando que la muestra es heterocigota para el SNP (Figura 5).

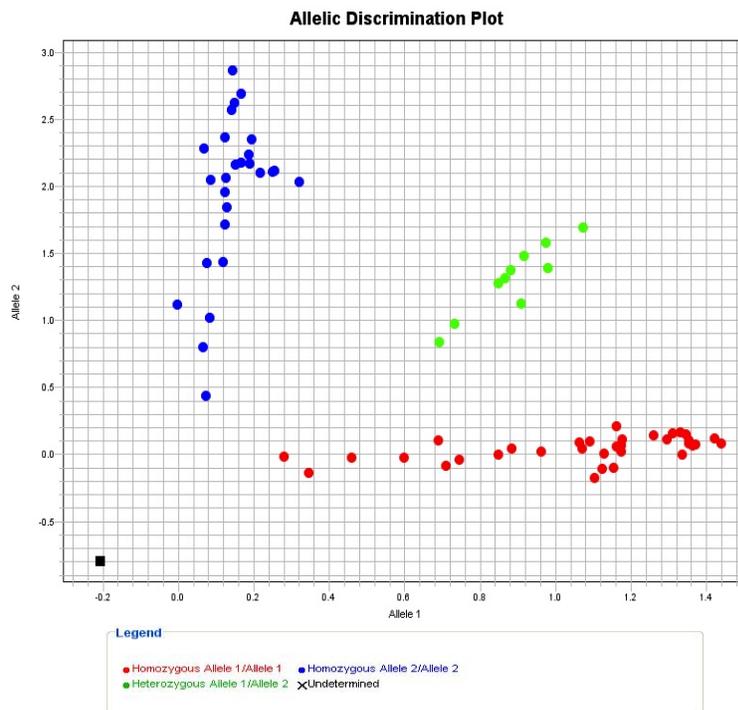


Figura 5. Gráfica de discriminación alélica. En rojo se observan los homocigotos del alelo 1, en verde los heterocigotos y en azul los homocigotos para el alelo 2.

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS

8.1 Control de calidad de banco de muestras.

La cuantificación y la evaluación de la calidad del ADN extraído a partir de las muestras se hizo por espectrofotometría. La integridad del ADN genómico se evaluó por electroforesis en gel de agarosa al 2% y la funcionalidad fue evaluada mediante la amplificación del exón 2 del gen de la β -globina humana por PCR punto final. Se analizaron un total de 342 muestras, de las cuales 161 fueron de casos (suicidio consumado), 45 de pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida, así como de 136 controles.

Después de la amplificación por PCR, se verificó mediante electroforesis la presencia de una banda única de 268 pb correspondiente al producto amplificado esperado. De las muestras ensayadas, pasaron nuestro control de calidad 153 muestras de casos (suicidio consumado), 44 de pacientes y 129 de controles. En la Figura 6 se muestra un gel representativo, en el que se aprecia la amplificación de 17 de las 342 muestras analizadas.

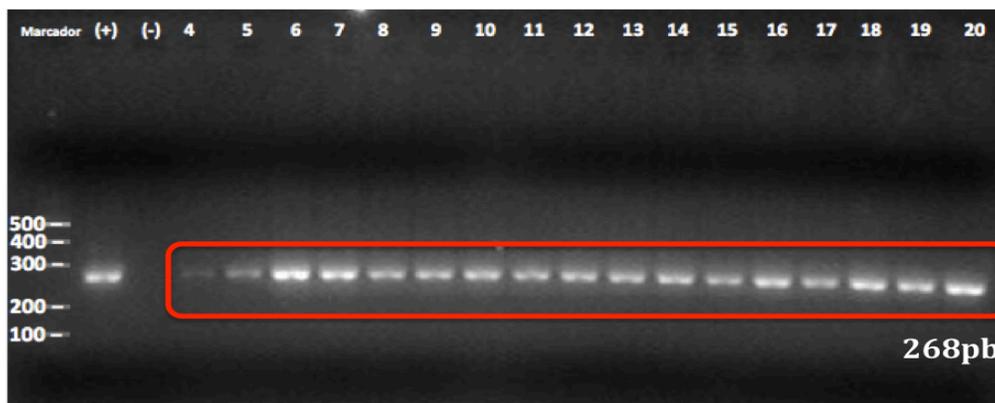


Figura 6. Amplificación mediante PCR de β -globina en muestras de casos y controles. Electroforesis en gel de agarosa al 2% representativo de la amplificación del exón 2 de β -globina en 17 muestras de 342 analizadas con un producto de amplificación de 268pb. En el carril 1 se utilizó un marcador de peso molecular (100pb), en el carril 2 un control positivo del producto de amplificación, en el carril 3 el control negativo para la PCR y el resto de los carriles corresponde a los productos amplificados obtenidos para las muestras ensayadas.

Es importante mencionar que, de las 44 muestras de pacientes, 10 fueron eliminadas ya que contaba con diagnóstico de Esquizofrenia, el cual no es uno de los trastornos psiquiátricos incluidos en este proyecto. Por otro lado, de los 136 controles, 12 fueron eliminados porque no cumplían con los criterios de selección, ya que presentaban diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico, tenían ideación y conducta suicida, así como resultados de depresión en la escala IDB.

8.2 Características clínicas, patológicas y epidemiológicas de la población en estudio.

Para el análisis epidemiológico de la población se analizaron un total de 310 muestras, de las cuales 153 fueron de casos (suicidio consumado, grupo 1), 33 de pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida (Grupo 2) y 124 controles (Grupo 3).

En el grupo de personas que consumaron el suicidio se analizaron los datos de edad, género, método y fecha de suicidio. Por otro lado, en los grupos de pacientes y controles se analizaron las características clínicas y epidemiológicas.

Los tres grupos presentaron con mayor frecuencia los rangos de edades de 18 a 30 años. El grupo de las personas que consumaron el suicidio estaba conformado principalmente por hombres (Tabla 9). El método de suicidio más utilizado fue el de ahorcamiento y entre los meses de Abril a Junio tuvieron lugar la mayor parte de los suicidios (Tabla 10).

Tabla 9. Género y rango de edades de todos los participantes.

Variables	Casos Grupo1 <i>(suicidio consumado)</i>	Controles Grupo 2	Pacientes Grupo 3
Género	N= 153 Masculino= 81% Femenino= 19%	N= 124 Masculino= 43% Femenino= 57%	N= 33 Masculino= 42% Femenino= 58%
Principal rango de edad	18-30 años	18-30 años	18-30 años

Tabla 10. Características de casos Grupo 1 (suicidio consumado).

		Casos
Rango de edad	18-30	51%
	31-45	23.5%
	46-60	17.4%
	61-75	5.4%
	76-90	2.7%
Mes de suicidio	Enero-Marzo	20.9%
	Abril-Junio	37.3%
	Julio-Septiembre	32.7%
	Octubre-Diciembre	9.2%
Método de suicidio	Ahorcamiento	89.2%
	Arma de fuego	7%
	Tirarse al vacío	1.3%
	Sofocamiento	1.3%
	Cortarse las venas	0.6%
	Otros	0.6%

Tanto pacientes como controles provenían en su mayoría de la región noreste del país. El estado predominante de procedencia de pacientes y controles fue Nuevo León con un 85.1% y 60.8% respectivamente, seguido de Tamaulipas (4.3% y 22.5%) y Coahuila con un 5% en controles (Figura 7). Siendo así una población de estudio conformada por el 97.9% y 96.7% respectivamente de mexicanos.

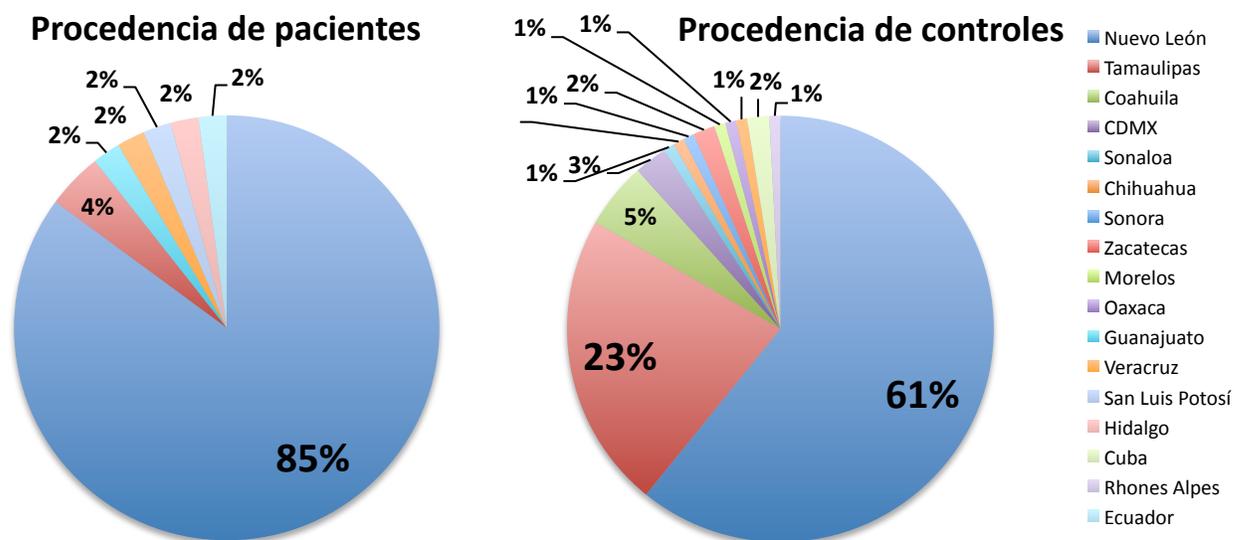


Figura 7. Procedencia de población de estudio. Frecuencia del estado de procedencia de pacientes y controles, siendo Nuevo León el estado de procedencia más frecuente en ambos grupos.

8.3 Características clínicas del grupo de pacientes (Grupo 2).

En el grupo de los pacientes, el 84.4% tenían diagnóstico de DM y el 15.2% de TB.

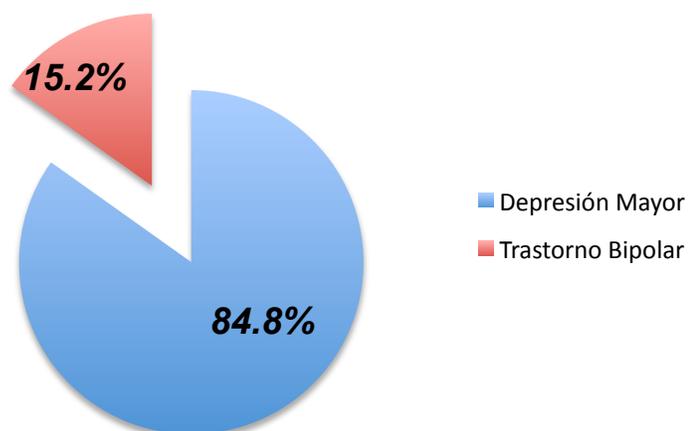


Figura 8. Distribución de trastornos psiquiátricos en pacientes. El principal trastorno psiquiátrico en nuestra población de estudio fue la Depresión Mayor (84.4%).

8.4 Genotipificación por qPCR de los polimorfismos en los genes *SAT-1*, *IL-1B* y *ABCA1* para determinar su probable asociación con el suicidio.

8.4.1 Cálculo de la muestra.

Previo al análisis de los polimorfismos se realizó el cálculo para el tamaño de la muestra para los polimorfismos a estudiar. Para esto se tomaron los datos de la frecuencia mínima alélica (MAF) de la base de datos de 1000 genomas, los resultados obtenidos fueron los siguientes (Tabla 11):

Tabla 11. Alelos y Mínima Frecuencia Alélica (MAF) de cada polimorfismo.

Gen	SNP	Alelo ancestral	MAF*	N
<i>SAT-1</i>	rs6627980	T	T=0.4254	130
	rs5925934	C	C=0.3584	132
	rs56258994	T	T=0.3581	132
<i>IL-1B</i>	rs16944	A	G=0.4906	133
<i>ABCA1</i>	rs4149268	A	T=0.4916	133

MAF*= Reportado en los 1000G

El análisis de los datos se realizó con los programas EpiTools epidemiological calculators y OpenEpi, el cual considera las variables genéticas de la enfermedad para calcular la N mínima para cada uno de los SNPs. Se encontró que para todos los polimorfismos la n osciló entre 130 y 133 muestras, por lo que se determinó que se trabajaría con 150 muestras.

8.4.2 Frecuencias genotípicas en los polimorfismos rs6627980, rs5925934 y rs56258994 de SAT-1 en casos (suicidio consumado, grupo 1) vs controles (Grupo 3).

Debido a que SAT-1 se encuentra ubicado en un cromosoma sexual, los análisis de las frecuencias se hicieron en base a género, reportando así frecuencias alélicas en hombres y frecuencias de genotipos en mujeres.

Al realizar el análisis del SNP rs6627980 (Tabla 12) observamos que no existe una diferencia entre las frecuencias de alelos en hombres, así como de genotipos en mujeres de ambos grupos, ya que podemos apreciar que en los hombres se encuentra con mayor frecuencia el alelo T y en las mujeres el genotipo heterocigoto T/A.

Tabla 12. Frecuencias genotípicas y alélicas de rs6627980 en casos (suicidio consumado) y controles.

<i>rs6627980</i>	Casos (n=153)		Controles (n=117)	
	Mujeres (n=29)	Hombres (n=120)	Mujeres (n=68)	Hombres (n=49)
Genotipo				
TT	9 (31%)		16 (23.5%)	
TA	11 (37.9%)		28 (41.2%)	
AA	9 (31%)		24 (35.3%)	
Alelo				
T	29 (50%)	68 (56.7%)	60 (44.1%)	30 (61.2%)
A	29 (50%)	52 (43.3%)	76 (55.9%)	19 (38.8%)
Total	58	120	136	49

p >0.05 EHW <0.05

Para el SNP rs5925934 (Tabla 13) el genotipo más frecuente en casos y controles de mujeres fue el homocigoto C/C con el 37.9% y 36.8% respectivamente. Por otro lado, en los hombres encontramos una diferencia en cuanto a la frecuencia de alelos entre casos y controles donde el alelo más frecuente en casos fue la variante T (52.5%) mientras que en los controles fue el alelo ancestral C (62%), aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.09$). En nuestro grupo control la población se encuentra dentro del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) y nuestra población de casos se encuentra en desequilibrio de EHW.

Tabla 13. Frecuencias genotípicas y alélicas de rs5925934 en casos (suicidio consumado) y controles.

<i>rs5925934</i>	Casos (n=153)		Controles (n=117)	
Genotipo	Mujeres (n=29)	Hombres (n=120)	Mujeres (n=68)	Hombres (n=50)
TT	8 (27.6%)		19 (27.9%)	
TC	10 (34.5%)		24 (35.5%)	
CC	11 (37.9%)		25 (36.8%)	
Alelo				
T	26 (44.8%)	63 (52.5%)	62 (45.6%)	19 (38%)
C	32 (55.2%)	57 (47.5%)	74 (54.4%)	31 (62%)
Total	58	120	136	50

p 0.09 EHW <0.05

En cuanto al SNP rs56258994 (Tabla 14) observamos que el genotipo más frecuente en casos y controles de mujeres fue el heterocigoto con el 41.4% y 44.1% respectivamente. En los hombres tampoco se encontró una diferencia en cuanto a la frecuencia de los alelos, ya que en ambos grupos se presentó con mayor frecuencia el alelo ancestral T.

Tabla 14. Frecuencias genotípicas y alélicas de rs56258994 en casos (suicidio consumado) y controles.

<i>rs56258994</i>	Casos (n=153)		Controles (n=117)	
	Mujeres (n=29)	Hombres (n=120)	Mujeres (n=68)	Hombres (n=49)
TT	9 (31%)		23 (33.8%)	
TC	12 (41.4%)		30 (44.1%)	
CC	8 (27.6%)		15 (22.1%)	
Alelo				
T	30 (51.7%)	65 (54.2%)	76 (55.8%)	30 (60%)
C	28 (48.3%)	55 (45.8%)	60 (44.2%)	20 (40%)
Total	58	120	136	49

p > 0.05 EHW < 0.05

8.4.2.1 Análisis por asociación de haplotipo con los polimorfismos rs6627980, rs5925934 y rs56258994 de *SAT-1* en casos (suicidio consumado, grupo 1) y controles (Grupo 3).

Debido a que contamos con 3 polimorfismos en el mismo gen, realizamos un análisis por haplotipo en mujeres. Se generaron 8 posibles combinaciones con los SNPs rs6627980, rs5925934 y rs56258994 de *SAT-1*. La combinación 7, que correspondió al haplotipo rs6627980→A, rs5925934→T y rs56258994→T presentó una probable asociación con el suicidio. En la Tabla 15 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 15. Análisis por asociación de haplotipo de los polimorfismos rs6627980, rs5925934 y rs56258994 de *SAT-1*.

<i>SAT-1</i>	rs6627980	rs5925934	rs56258994		
Haplotipo	n=100			Freq.	P-value
1	A	T	C	0.3178	-
2	T	C	T	0.3115	0.63
3	A	C	T	0.1769	0.97
4	T	T	C	0.1105	0.38
5	A	C	C	0.0299	0.56
6	T	T	T	0.0212	0.43
7	A	T	T	0.0205	<0.0001
8	T	C	C	0.0118	0.42

8.4.3 Frecuencias genotípicas del polimorfismo rs16944 de *IL-1β* en casos (suicidio consumado, grupo 1) y controles (Grupo 3).

El SNP rs16944 (Tabla 16) no mostró diferencia en cuanto a la frecuencia de genotipo entre casos y controles. En ambos grupos el genotipo más frecuente fue el heterocigoto con 45.9% y 55.1% respectivamente. Los resultados no presentaron significancia estadística y el grupo control se encuentra dentro del EHW.

Tabla 16. Frecuencias genotípicas de rs16944 en casos (suicidio consumado) y controles.

<i>Gen</i>	<i>Polimorfismo</i>	<i>Genotipo</i>	Casos <i>(suicidio consumado)</i>	Controles
			n=157	n=118
<i>IL-1B</i>	rs16944	AA	39 (24.8%)	26 (22%)
		AG	72 (45.9%)	65 (55.1%)
		GG	46 (29.3%)	27 (22.9%)

p= 0.298 EHW >0.05

8.4.4 Frecuencias genotípicas del polimorfismo rs4149268 de *ABCA1* en casos (suicidio consumado, grupo 1) y controles (Grupo 3).

Para el SNP rs4149268 (Tabla 17) el genotipo más frecuente en los casos fue el homocigoto T/T con un 56.1%, mientras que el genotipo más frecuente en controles fue el heterocigoto con un 45.4%. Estos resultados presentan significancia estadística (p= 0.03). El grupo de los controles se encuentra dentro del EHW (>0.05). Al realizar un análisis de los datos, el genotipo homocigoto para el alelo variante T presenta probable asociación al suicidio con un odds ratio (OR) de 2 (CI 95%= 1.18-3.37).

Tabla 17. Frecuencias genotípicas de rs4149268 en casos (suicidio consumado) y controles.

<i>Gen</i>	<i>Polimorfismo</i>	<i>Genotipo</i>	Casos <i>(suicidio consumado)</i>	Controles
			n= 155	n= 119
<i>ABCA1</i>	rs4149268	TT	87 (56.1%)	48 (40.3%)
		TC	49 (31.6%)	54 (45.4%)
		CC	19 (12.3%)	17 (14.3%)

p 0.03 EHW >0.05

8.5 Genotipificación mediante qPCR en pacientes psiquiátricos con síndrome depresivo mayor e ideación suicida (Grupo 2) los polimorfismos que mostraron asociación con el suicidio.

Según los resultados obtenidos en casos y controles, se realizó la genotipificación del polimorfismo rs4149268 de *ABCA1* en los pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida.

Primero se realizó el análisis en los pacientes contra los controles (Tabla 18) y se observó que existen diferencias en las frecuencias de los genotipos. En los pacientes se encontró con mayor frecuencia el genotipo homocigoto al alelo variante T con un 40.6%, mientras que en los controles se encontró con mayor frecuencia el genotipo heterocigoto con 45.4%. Al realizar el análisis estadístico, se observó una tendencia del polimorfismo a estar asociado con la conducta suicida en el grupo de pacientes ($p= 0.055$).

Tabla 18. Frecuencias genotípicas de rs4149268 en pacientes y controles.

<i>Gen</i>	<i>Polimorfismo</i>	<i>Genotipo</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Controles</i>
			n= 32	n= 119
<i>ABCA1</i>	rs4149268	TT	13 (40.6%)	48 (40.3%)
		TC	9 (28.1%)	54 (45.4%)
		CC	10 (31.3%)	17 (14.3%)

$p 0.055$ EHW >0.05

Por otro lado, se realizó el análisis de frecuencias en pacientes (grupo 2) contra los casos (suicidio consumado, Grupo 1) (Tabla 19). No se observó diferencia entre los genotipos de ambos grupos, ya que vimos con mayor frecuencia el genotipo homocigoto para el alelo variante T con 40.6% en pacientes y 56.1% en casos.

Tabla 19. Frecuencias genotípicas de rs4149268 en pacientes y casos.

<i>Gen</i>	<i>Polimorfismo</i>	<i>Genotipo</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Casos</i> (suicidio consumado)
			n= 32	n= 155
ABCA1	rs4149268	TT	13 (40.6%)	87 (56.1%)
		TC	9 (28.1%)	49 (31.6%)
		CC	10 (31.3%)	19 (12.3%)

8.6 Integración de los resultados obtenidos y selección de los candidatos que formarán parte del perfil de biomarcadores para la detección del riesgo de suicidio.

Al realizar un análisis integral de los resultados, se tuvieron en cuenta la relación de las variables demográficas con respecto a las frecuencias genotípicas del polimorfismo que mostró asociación al suicidio. Vimos que el alelo variante T del polimorfismo rs4149268 en el gen ABCA1 presenta un riesgo de 2 (CI 95%= 1.18-3.37) sobre la población general, pero al momento de hacer una evaluación de dicho alelo en base a género, vimos que este no presenta asociación con el suicidio en mujeres, pero presenta un mayor riesgo en hombres arrojando un OR de 2.61 (CI 95%=1.28-5.34). Estos resultados presentan significancia estadística ($p= 0.023$) y nuestros controles se encuentran dentro del EHW.

Tabla 20. Frecuencias genotípicas de rs4149268 de ABCA1 en base a género.

rs4149268	Casos (n=153)		Controles (n=117)	
	Mujeres (n=28)	Hombres (n=121)	Mujeres (n=69)	Hombres (n=50)
TT	12 (42.9%)	71 (58.7%)	28 (40.6%)	20 (40%)
TC	13 (46.4%)	34 (28.1%)	29 (42%)	25 (50%)
CC	3 (10.7%)	16 (13.2%)	12 (17.4%)	5 (10%)

$p= 0.023$ EHW >0.05

CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

Las estadísticas tanto a nivel mundial como nacional coinciden en que el suicidio ocurre principalmente en hombres, con una tasa de suicidio de 13.5 por cada 100 mil hombres a nivel mundial ^[3] y 8.6 por cada 100 mil hombres a nivel nacional ^[6]. Nuestros resultados concuerdan con las cifras anteriores, ya que nuestro grupo de suicidios consumados está conformado por un 81% de hombres. El género es el principal factor de riesgo reportado, sin embargo, la edad también es un factor de riesgo asociado al suicidio. Existen diversos reportes donde se muestra que las etapas con mayor riesgo a consumir el suicidio son la adolescencia y la senectud. En el 2015 el suicidio fue la segunda causa de defunción en el mundo en el grupo etario de 15 a 29 años^[3]. En México, el último reporte emitido por el INEGI menciona que la tasa más alta de suicidios es en los jóvenes de 20 a 29 años, con una tasa de 8.2 por cada 100 mil jóvenes de 25 a 29 años ^[6]. Esto concuerda con nuestra población de estudio, ya que tanto en el grupo de casos (suicidio consumado) como en los pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida tenemos con mayor frecuencia personas entre las edades de 18 a 30 años.

En este estudio se revisaron SNPs en los genes *SAT-1*, *IL-1B* y *ABCA1*. La selección de estos tres genes se basó en la existencia de reportes previos de alteración en su expresión génica en tejido post mortem de personas que consumaron el suicidio ^[19, 22, 31]. La asociación de los polimorfismos en estos genes con el suicidio no había sido estudiada previamente en ninguna población.

El gen *SAT-1* está reportado como el principal biomarcador asociado al suicidio ^[19, 24, 25]. En este trabajo se analizaron tres polimorfismos en dicho gen, dos en el promotor y uno en la región 3' flanqueante, siendo estas ubicaciones regiones que potencialmente

afectarían la expresión génica. En los SNPs rs6627980 y rs56258994 no se encontraron diferencias entre casos y controles en cuanto a las frecuencias de los genotipos en las mujeres, ni en los alelos en los hombres. Por otro lado, en el SNP rs5925934, uno de los que se encuentra ubicado en la región promotora del gen, se aprecia una diferencia en cuanto a las frecuencias en los alelos en hombres, sin embargo, estos resultados no presentaron significancia estadística. Debido a que estos SNPs de manera individual no presentaron asociación con el suicidio, optamos por realizar un análisis de asociación por haplotipo. Supriyanto *et al.* evaluaron tres SNPs en el gen *FKBP5* para determinar su probable asociación con el suicidio y encontraron que los SNPs de manera individual no presentaban asociación, sin embargo, al realizar un análisis por haplotipo encontraron una asociación con el suicidio ^[32]. Nosotros, al igual que ellos, realizamos el análisis por haplotipo en los tres SNPs evaluados y encontramos que una combinación de las 8 analizadas presentó probable asociación con el suicidio en mujeres, siendo esta combinación la siguiente: rs6627980→A, rs5925934→T y rs56258994→T ($p = <0.0001$). Dicho análisis deberá ser realizado en hombres en base a su frecuencia alélica, para ver si al igual que en las mujeres podemos encontrar alguna asociación.

Por otro lado, se analizó el polimorfismo rs16944 en *IL-1B*. Dicho polimorfismo cuenta con estudios previos de asociación a la depresión y ansiedad en personas que sufrieron eventos traumáticos en la infancia ^[33], pero carece de estudios donde se evalúe su asociación al suicidio. Niculescu *et al.* encontraron la expresión del gen *IL-1B* alterada en cerebro post mortem de personas que consumaron el suicidio ^[19, 22], es por esto por lo que nosotros seleccionamos dicho polimorfismo ubicado en la región promotora del gen para ver si este podría estar causando una probable alteración en la expresión génica que determinara su asociación con el suicidio. Al realizar nuestro análisis, vimos que no existe una diferencia en cuanto a la frecuencia de genotipos entre casos (suicidio consumado) y controles, ya que en ambos grupos se encuentra principalmente el genotipo heterocigoto. Sin embargo, nosotros no descartamos la probable asociación de este gen con el suicidio, por lo cual creemos necesario seguir realizando estudios ya sea a través de diferentes polimorfismos o bien a nivel de expresión sérica de la *IL-1B*.

Por último, se realizó un análisis del polimorfismo rs4149268 en *ABCA1*. Knowles *et al.* sugieren que el flujo de salida del colesterol está mediado a través de la bomba de eflujo *ABCA1* y, por tanto, dicha capacidad de eflujo puede verse comprometida con el cambio de expresión en el gen *ABCA1*. Ellos han reportado que un aumento en la capacidad de eflujo del colesterol mediada por la bomba *ABCA1* es un probable factor de riesgo asociado al suicidio, la cual puede verse aumentada debido a un cambio en la expresión del gen ^[30]. Al realizar el análisis de dicho SNP, encontramos diferencias significativas entre los genotipos de cada grupo ($p= 0.030$). En los casos, encontramos en mayor frecuencia el genotipo homocigoto para el alelo variante T (56.1%), mientras que en los controles el genotipo con mayor frecuencia fue el heterocigoto. En base a los resultados obtenidos, el alelo variante T parece ser un probable factor de riesgo asociado al suicidio incrementando 2 veces el riesgo de consumir el suicidio sobre la población general. Observamos resultados similares en los pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida, pero dichos resultados deberán ser corroborados en un tamaño de muestra mayor para determinar su asociación en dicha población de estudio.

Realizamos una integración de nuestros resultados con los datos demográficos recopilados. Dentro de estos, la variable que mostró asociación al suicidio fue el género, al observarse que el riesgo de suicidio en hombres con genotipo homocigoto para el alelo variante T del SNP rs4149268 en *ABCA1* aumenta 2.61 veces ($p= 0.023$).

Este es el primer reporte genómico en el que se asocia un polimorfismo en el gen *ABCA1* con el riesgo suicida, siendo también el primer estudio en el que se asocia un haplotipo del gen *SAT-1* con el suicidio. Para confirmar estos potenciales biomarcadores será importante aumentar el número de casos de mujeres del grupo de suicidio consumado para el análisis de haplotipos de *SAT-1* y para ambos genes incrementar el número de pacientes en el estudio.

CAPÍTULO X

CONCLUSIONES

1. Los estudios epidemiológicos muestran que el suicidio consumado es más frecuente en hombres, en edades de 18-30 años y el método más frecuente resultó ser el ahorcamiento.
2. Se encontró asociación entre un haplotipo del gen *SAT-1* y el riesgo de suicidio en mujeres mexicanas.
3. Para el polimorfismo rs4149268 del gen *ABCA1*, el alelo variante T se encontró asociado al suicidio, tanto en personas que consumaron el suicidio, como en pacientes psiquiátricos con síndrome depresivo mayor e ideación suicida.
4. Los hombres con genotipo homocigoto T/T para el polimorfismo rs4149268 de *ABCA1* presentan 2.6 veces mayor riesgo de suicidio que la población general.
5. Este es el primer reporte genómico en el gen *ABCA1* asociado al riesgo suicida, así como el primer estudio de haplotipo con estos polimorfismos en *SAT-1*.

CAPÍTULO XI

PERSPECTIVAS

1. Aumentar el número de muestra en grupos de pacientes y controles.
2. Evaluar mediante qPCR los polimorfismos en el gen *SAT-1* en pacientes con síndrome depresivo mayor e ideación suicida.
3. Determinar la probable asociación entre los haplotipos del gen *SAT-1* y el riesgo suicida en pacientes psiquiátricos con síndrome depresivo mayor e ideación suicida.
4. Determinar la concentración sérica de 24S-Hidroxicolesterol mediante ELISA en pacientes con síndrome depresivo mayor con ideación suicida (con y sin tratamiento) versus controles sin ideación suicida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Juan Ramón de la Fuente y Gerhard Heinze. Salud Mental y Medicina Psicológica. Editorial McGraw Hill, 3ra edición (2018). ISBN 978-607-02-9884-4.
2. José Manuel Corpas Nogales. Aproximación social y cultural al fenómeno del suicidio. Comunidades étnicas amerindias. Gazeta de Antropología, 2011, 27 (2), artículo 33. ISSN 0214 - 7564.
3. Organización Mundial de la Salud (2018). Suicidio. En línea: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>.
4. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (2014). Resumen ejecutivo: Prevención del suicidio, un imperativo global.
5. Morfin López, Teresita. Fenómeno suicida: un acercamiento transdisciplinario. Editorial El Manual Moderno, 2015. ISBN 978-607-448-487-8.
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2018). Estadísticas a propósito del día mundial para la prevención del suicidio. Datos Nacionales.
7. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (2012). Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Capítulo 4. Factores asociados con la conducta suicida y evaluación del riesgo suicida.
8. Organización Panamericana de la Salud (2014). Mortalidad por suicidio en las Américas. Informe regional. ISBN 978-92-75-31843-0.
9. Philippe Courtet. Understanding Suicide, From Diagnosis to Personalized Treatment. Springer, 2016. ISBN 978-3-319-26282-6.
10. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (2013). Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Capítulo 4. Definición y diagnóstico de la depresión mayor.
11. Mayo Clinic (2018). Trastorno bipolar. En línea: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/bipolar-disorder/symptoms-causes/syc-20355955>
12. Goñi-Sarriés, Adriana et al. Are Previous Suicide Attempts a Risk Factor for Completed Suicide? *Psicothema* 2018, Vol. 30, No. 1, 33-38. DOI 10.7334/psicothema2016.318.

13. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (2017). Definiciones: Violencia Autodirigida. En línea: <https://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/definitions.html>.
14. Paula J. Clayton et al (2018). Suicidal Behavior and Self-Injury. MSD Manual, Mental Health Disorders.
15. Dr. Kelly Posner Gerstenhaber, The Columbia Lighthouse Project (2016). The Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
16. Hidalgo-Rasmussen, C., Hidalgo-San Martín A. Comportamientos de riesgo de suicidio y calidad de vida, por género, en adolescentes mexicanos, estudiantes de preparatoria. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20(11):3437-3445, 2015. DOI 10.1590/1413-812320152011.18692014.
17. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (2017). Suicidio: Factores de riesgo y protectores. En línea: <https://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/riskprotectivefactors.html>.
18. The Columbia Lighthouse Project (2016). About the Columbia Protocol (C-SSRS). En línea: <http://cssrs.columbia.edu/the-columbia-scale-c-ssrs/about-the-scale>.
19. H Le-Niculescu *et al.* Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Molecular Psychiatry* (2013) 18, 1249-1264.
20. L. Oyejide, O.R. Mendes, I. Mikaelian (2017). Chapter 16: Molecular Pathology: Applications in Nonclinical Drug Development. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development*.
21. H. Blasco-Fontecilla *et al.* Predicting Suicidal Behavior: are we really that far along? Comment on "Discovery and Validation of Blood Biomarkers for Suicidability". *Curr Psychiatry Rep* (2013) 15:424.
22. AB Niculescu et al. Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular Psychiatry* (2017) 22, 1250-1273.
23. Klempan *et al.* (2008) Profiling Brain Expression of the Spermidine/Spermine N1-Acetyltransferase 1 (SAT-1) Gene in Suicida. *American Journal of Medical Genetics. Neuropsychiatric Genetics, Part B*.

24. Laura M. Fiori y Gustavo Turecki (2009). Association of the SAT1 In/Del Polymorphism with Suicide Completion. *American Journal of Medical Genetics. Neuropsychiatric Genetics, Part B*.
25. Norman, Robin J. (2015) Identification of the SAT1 Gene as a Potential Biomarker for the Prediction of Suicide in Patients Suffering from Mood Disorders. School of Physician Assistant Studies. Paper 549.
26. Interleukin 1 Beta (*IL1 β* Gene). GeneCards® Human Gene Database. En línea: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL1B&keywords=IL1B>.
27. D. Kovacs *et al.* Effect of *IL1 β* single nucleotide polymorphism on depressive and anxiety symptoms are determined by severity and type of life stress. *Brain Behav. Immun.* (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.012>.
28. Pandey *et al.* Proinflammatory Cytokines in the Prefrontal Cortex of Teenage Suicide Victims. *J Psychiatr Res.* (2012) 46(1):57-63. DOI 10.1016/j.jpsychires.2011.08.006.
29. ABCA1 Gene. Genetic Home Reference. U.S. National Library of Medicine. En línea: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ABCA1#location>.
30. EEM Knowles *et al.* Disentangling the genetic overlap between cholesterol and suicide risk. *American College of Neuropsychopharmacology* (2018) 0:1-8.
31. AB Niculescu *et al.* Understanding and predicting suicidability using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular Psychiatry* (2015) 20, 1266-1285.
32. I. Supriyanto *et al.* Association of FKBP5 gene haplotype with completed suicide in the Japanese population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35 (2011) 252-256.
33. Kovacs, D., *et al.* Effects of *IL1 β* single nucleotide polymorphisms on depressive and anxiety symptoms are determined by severity and type of life stress. *Brain Behav. Immun.* (2016)

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprobación del Comité de Ética



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. C. ANTONIO ALI PEREZ MAYA
Investigador principal
Departamento de Bioquímica
Presente.-

Estimado Dr. Pérez:

En respuesta a su solicitud con número de Ingreso **PI18-00052** con fecha del **21 de Febrero del 2018**, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende el siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111,112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se informa que el Comité de Investigación ha determinado que el Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica, aspectos metodológicos y mérito científico requeridos.

"Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio" participando además la QCB. María Fernanda Serna Rodríguez, registrado con la clave **BI18-00002**.

De igual forma los siguientes documentos:

- **Protocolo en extenso, versión 2.0 de fecha 21 de marzo de 2018.**

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, Nuevo León 29 de Mayo del 2018

DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Septiembre 18, 2017

Anexo 2. Consentimiento Informado.



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÓMICOS ASOCIADOS AL SUICIDIO.
Nombre del Investigador Principal	Dr. Antonio Ali Pérez Maya
Servicio/Departamento	Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la UANL
Teléfono de Contacto	8186536078
Persona de Contacto	LBG. Antonio Ovalle Carcaño
Versión de Documento	3
Fecha de Documento	27 de abril de 2018

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es que en un futuro sea posible la detección temprana de pacientes con verdadero riesgo de cometer suicidio por medio de la identificación de un patrón de variantes en la información genética asociado al suicidio.

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera poder orientar a los psiquiatras clínicos para que brinden un tratamiento más preciso, junto con asesoría médica oportuna a los familiares para que estén alerta de factores en el entorno del paciente que puedan detonar pensamientos suicidas o el acto suicida mismo. Los resultados de estos estudios serán publicados en revistas nacionales e internacionales. En ninguna de las exposiciones o publicaciones aparecerán nombres o datos personales de Usted ni de ningún participante de esta investigación.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 45 minutos y será por única ocasión. La duración de nuestra investigación será de aproximadamente tres años. Sin embargo, sus muestras podrían ser almacenadas durante un tiempo mayor.

El Investigador espera incluir un total de 700 sujetos de investigación los cuales serán asignados a dos grupos, uno de casos con 400 pacientes físicamente saludables y que presenten ideación suicida, y otro grupo de controles con 300 pacientes físicamente saludables y que no presentan ideación suicida.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR



Formato de Consentimiento Informado Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio. Versión 3 0 27 de Abril de 2018 Dr. Antonio Ali Pérez Maya

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR
Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N. L., México C.P. 64460
Tels. 8329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47
E-mail: bioquimicaymedicinamolecul@hotmaill.com



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

1
"Educación de clase mundial,
un compromiso social"



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- **Casos (grupo de estudio).**

- Para que Usted, ya sea hombre o mujer, pueda participar es necesario que sea mayor de 18 años, que Usted esté físicamente saludable y después de ser valorado, el psiquiatra dictamine que Usted presenta ideación suicida.

- **Controles**

- Para que Usted, ya sea hombre o mujer, pueda participar es necesario que sea mayor de 18 años, que Usted esté físicamente saludable y después de ser valorado, el psiquiatra dictamine que Usted no presenta ideación suicida.

Criterios de exclusión:

- **Casos (grupo de estudio):**

- Usted, ya sea hombre o mujer, no podrá participar si usted no está físicamente saludable y después de ser valorado, el psiquiatra dictamine que Usted no presenta ideación suicida.

- Usted no podrá participar si tiene infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), hepatitis B, infecciones bacterianas o virales no controladas.

- Tampoco podrá participar si sus funciones cognitivas o emocionales disminuyen significativamente su juicio y raciocinio, lo que lo incapacite a usted de dar su consentimiento.

- **Controles**

- Usted, ya sea hombre o mujer, no podrá participar si usted no está físicamente saludable y después de ser valorado, el psiquiatra dictamine que presenta ideación suicida.

- Usted no podrá participar si tiene infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), hepatitis B, infecciones bacterianas o virales no controladas.

- Tampoco podrá participar si sus funciones cognitivas o emocionales disminuyen significativamente su juicio y raciocinio, lo que lo incapacite a usted de dar su consentimiento.

- **Criterios de eliminación:**

- Si por voluntad propia usted decide dejar de participar en el estudio su muestra será eliminada de nuestro estudio.

- Muestras cuya cantidad o calidad de sus ácidos nucleicos no sea la adecuada para llevar a cabo los experimentos.

- Muestras en estado putrefacto.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

No se le realizará ningún tratamiento. Si usted ya lleva una terapia o tratamiento continuará con la misma sin cambios debido a su participación en esta investigación. Solamente requeriremos su muestra biológica voluntaria.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR



Formato de Consentimiento Informado Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio. Versión 3.0 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Ali Pérez Mays.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR

Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mitras Centro

Monterrey, N. L., México C.P. 64460

Tels. 8329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47

E-mail. bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com



COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN

2

Visión 2020 UANL



"Educación de clase mundial, un compromiso social"



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

- Se le tomará una muestra de sangre periférica equivalente a 4 cucharaditas (dos tubos, aproximadamente 8 ml) con una jeringa o un adaptador Vacutainer de una vena de su brazo. Todo el material utilizado para la toma de muestras será completamente nuevo y estéril.
- Se le requerirá que conteste brevemente una forma con cierta información personal como antecedentes clínicos relevantes para el estudio, su edad, y otras cuestiones indispensables para la base de datos de la investigación.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que done una muestra de sangre periférica (dos tubos) con una jeringa o un adaptador Vacutainer de una vena de su brazo. También, se le requerirá que conteste brevemente una forma con cierta información personal como antecedentes clínicos relevantes para el estudio, su edad y otras cuestiones indispensables para la base de datos de la investigación.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

No existe riesgo grave previsible asociado a su participación en el estudio debido a que se le realizará solamente una toma de muestra sanguínea de rutina. Podrían presentarse riesgos mínimos como molestia ligera en el sitio de toma de muestra, hemorragia mínima, moretón, mareos, náuseas y en ocasiones muy raras infección ligera en el sitio de punción. Por esta razón, la toma de todas las muestras se hará con equipo totalmente nuevo y esterilizado y será realizado por personas capacitadas para ello.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Es probable que Usted no obtenga ningún beneficio directo por participar como voluntario en este proyecto. Sin embargo, su colaboración ayudará a realizar una investigación innovadora en el campo de la psiquiatría a nivel molecular que proyecta tener un gran impacto en el diagnóstico, tratamiento y manejo de los pacientes con trastornos psiquiátricos que conllevan riesgo de ideación suicida, siendo esto de impacto en la salud pública nacional. Los resultados tendrán un beneficio para el sector salud sobre el manejo del entorno clínico, social y familiar de los pacientes en riesgo de cometer suicidio.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

En caso de encontrar alteraciones genéticas de interés médico, los resultados de los estudios genómicos podrán ser discutidos con su médico o psiquiatra tratante para evaluar la posibilidad de mejorar su tratamiento o los de otros pacientes con las mismas alteraciones genéticas en un futuro.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR



Formato de Consentimiento Informado. Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio. Versión 3.0 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Al Pérez Mays.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR
Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N. L., México C.P. 64460
Tels. 3329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47
E-mail bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com



3
"Visión 2020 UANL"

"Educación de clase mundial, un compromiso social"



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en el Laboratorio de Genómica y Bioinformática del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina por un lapso de 30 años. Una vez transcurrido ese lapso, las muestras serán destruidas.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.



DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR



Formato de Consentimiento Informado. Identificación de biomarcadores genéticos asociados al suicidio. Versión 3.0 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Al Pérez Moya.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR

Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mitras Centro Monterrey, N. L., México C.P. 64460

Tels. 8329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47 E-mail. bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com



5
"Vision"
2020
UANL

"Educación de clase mundial.
un compromiso social"



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 66460
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.



6

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR



Formato de Consentimiento Informado. Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio. Versión 3.0. 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Ali Pérez Maya

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR
Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N. L., México C.P. 64460
Tels. 8329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47
E-mail: bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com



Vision 2020 UANL

"Educación de clase mundial, un compromiso social"

Anexo 3. Hoja de Recolección de Datos.

Proyecto: IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÓMICAS ASOCIADOS AL SUICIDIO

Hoja de Recolección de Datos

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Número de Muestra: _____

Lugar de recolección de datos: _____ Fecha: ____/____/____

Nombre: _____

Nacionalidad: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____

Estado de nacimiento: _____ Edad: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ Teléfono Opcional: _____

Teléfono Celular: _____ Correo Electrónico: _____

Religión: _____

Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino	<input type="checkbox"/> Masculino					
Estado Civil	<input type="checkbox"/> Soltero	<input type="checkbox"/> Casado	<input type="checkbox"/> Separado	<input type="checkbox"/> Divorciado	<input type="checkbox"/> Viudo	<input type="checkbox"/> Unión libre	
Raza/Etnia	<input type="checkbox"/> Latina	<input type="checkbox"/> Blanca	<input type="checkbox"/> Afroamericana	<input type="checkbox"/> Asiática	<input type="checkbox"/> Otra	Especificar _____	
Escolaridad	<input type="checkbox"/> Primaria (6 años)	<input type="checkbox"/> Secundaria o equivalente (7-9 años)	<input type="checkbox"/> Preparatoria o equivalente (10-12 años)	<input type="checkbox"/> Estudios Universitarios no terminados	<input type="checkbox"/> Título Universitario	<input type="checkbox"/> Posgrado	Años de estudio _____
Ocupación	<input type="checkbox"/> Empleado	<input type="checkbox"/> Ama de casa	<input type="checkbox"/> Negocio propio	<input type="checkbox"/> Jubilación	<input type="checkbox"/> Invalidez	<input type="checkbox"/> Estudiante	<input type="checkbox"/> Otro
No. de Hijos	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> Otro		
Peso	_____ kg						
Estatura	_____ m	IMC	_____				
Tipo de obesidad	<input type="checkbox"/> Ginecoide	<input type="checkbox"/> Androide					
¿Toma café o te negro?	No. de tazas al día _____	<input type="checkbox"/> No					
¿Consumo alcohol?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	¿Cuántas bebidas consume en un día de consumo normal?	<input type="checkbox"/> 1 o 2	<input type="checkbox"/> 3 o 4	<input type="checkbox"/> 5 o 6	<input type="checkbox"/> 7, 8 o 9	<input type="checkbox"/> 10 o más
		¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 o 2 veces al mes	<input type="checkbox"/> 2 o 4 veces al mes	<input type="checkbox"/> 2 a 3 veces en la semana	<input type="checkbox"/> 4 o más veces a la semana

Hoja de Recolección de Datos Versión 3.0, Proyecto: "IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÓMICOS ASOCIADOS AL SUICIDIO", fechado 30 de Agosto de 2018, Monterrey, Nuevo León, México, Dr. Antonio Alí Pérez Maya

Tabaquismo No fumador Ocasional Leve Moderado Alto

Consumo diario de tabaco _____ cigarros por día Edad de inicio _____

Años de tabaquismo _____ Edad en que se suspendió _____

¿Con qué frecuencia fuma? Diario Algunos días en la semana Solo algunos días sueltos al mes

¿Consume alguna otra droga? Sí No ¿Cuál? Derivados del cannabis (marihuana) Cocaína Heroína Tranquilizantes Otros

¿Hace cuánto que los consume? (Número de meses o años)

Alcohol _____

Marihuana _____

Otras drogas _____

ANTECEDENTES MÉDICOS

¿Tiene enfermedades base? Diabetes Hipertensión Hipercolesterolemia Otra (Especifique) _____ ¿Hace cuánto? _____

Cirugías previas Sí No *Especifique* _____ ¿Sufre alguna discapacidad? Sí No *Especifique* _____

¿Está bajo algún tratamiento hormonal? Sí No *Especifique* _____ ¿Está bajo algún otro tipo de tratamiento? Sí No *Especifique* _____ ¿Hace cuánto? _____

¿Sufre algún padecimiento que le provoque dolor físico? Sí No *Especifique* _____ ¿Hace cuánto? _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Familiares con cáncer 0 1 2 3

Tipo de cáncer de familiar 1 Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de colon *Especifique* _____ Línea materna Línea paterna Edad _____

Hoja de Recolección de Datos Versión 3.0, Proyecto: "IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÓMICOS ASOCIADOS AL SUICIDIO", fechado 30 de Agosto de 2018, Monterrey, Nuevo León, México, Dr. Antonio Alí Pérez Maya

Tipo de cáncer de familiar 2 Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de colon *Especifique* Línea materna Línea paterna Edad _____

Tipo de cáncer de familiar 3 Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de colon *Especifique* Línea materna Línea paterna Edad _____

GENEALOGÍA

Procedencia del padre _____	Procedencia de la madre _____
Procedencia del abuelo paterno _____	Procedencia del abuelo materno _____
Procedencia de la abuela paterna _____	Procedencia de la abuela materna _____

ACTIVIDAD FÍSICA

¿Realiza algún tipo de ejercicio? Sí No

¿Qué tipo de ejercicio? Caminata Correr Spinning Yoga Pesas Natación *Especifique* _____

Frecuencia Diario Tercer día Semanal *Especifique* _____

Tiempo dedicado 30 minutos 45 minutos 60 minutos *Especifique* _____

Tiempo desde inicio de actividad física 1 semana 1 mes 6 meses 1 año 1 año y medio *Especifique* _____

HISTORIAL PSIQUIÁTRICA FAMILIAR

Historial familiar de	No sabe	No	Sí	¿Quién?
Esquizofrenia				
Trastorno Bipolar				
Depresión Mayor				
Alcoholismo				
Droga dicción				
Distimia (trastorno depresivo persistente)				
Ataques de pánico				
Agorafobia (fobia a espacios abiertos)				
Trastorno obsesivo-compulsivo				
Fobia social				
Fobia específica				
Ansiedad generalizada				
Demencia				
Retardo mental				
Trastorno de personalidad				
Otro (especifique)				

Hoja de Recolección de Datos Versión 3.0, Proyecto: "IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÓMICOS ASOCIADOS AL SUICIDIO", fechado 30 de Agosto de 2018, Monterrey, Nuevo León, México, Dr. Antonio Alí Pérez Maya

DIAGNÓSTICO	FECHA DE INICIO	
	PADECIMIENTO ACTUAL	EPISODIO ACTUAL
DEPRESIÓN MAYOR		
TRASTORNO BIPOLAR		
ESQUIZOFRENIA		
OTRO:		

TRATAMIENTO ACTUAL	DOSIS	FECHA DE INICIO

ESCALAS DE EVALUACIÓN	FECHA	PUNTAJE
MADRS		
PANSS		
YOUNG		
CGI		
C-SSRS		
IDB		
CFI-S		
OTRA:		

Persona que recolecta los datos (Nombre y Firma):

Persona que toma las muestras (Nombre y Firma):

Anexo 4. Escala de Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS).

DATE: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;">2</td><td style="width: 20px; height: 20px;">0</td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td style="font-size: 8px;">d</td><td style="font-size: 8px;">d</td><td style="font-size: 8px;">m</td><td style="font-size: 8px;">m</td><td style="font-size: 8px;">m</td><td style="font-size: 8px;">y</td><td style="font-size: 8px;">y</td><td style="font-size: 8px;">y</td><td style="font-size: 8px;">y</td><td style="font-size: 8px;">y</td></tr></table>						2	0				d	d	m	m	m	y	y	y	y	y	SUBJECT ID: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>						
					2	0																					
d	d	m	m	m	y	y	y	y	y																		
	RATER INITIALS: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>																										

ESCALA DE VALORACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE COLUMBIA SOBRE LA INTENSIDAD DE IDEAS SUICIDAS (C-SSRS)

Versión de primera evaluación/monitoreo
Versión 14/01/2009

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

Limitación de responsabilidad:
La presente escala se diseñó con el fin de que la utilicen individuos que hayan sido entrenados para su administración. Las preguntas que se incluyen en la Escala de Valoración de la Universidad de Columbia sobre la Intensidad de Ideas Suicidas (C-SSRS, por sus siglas en inglés) corresponden a los sondeos sugeridos. En última instancia, la determinación de la presencia de ideas o comportamiento suicida depende del juicio de la persona que administra la escala.

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

Para obtener copias de la escala de valoración C-SSRS, comuníquese con Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; para solicitar más información y necesidad de entrenamiento, escriba a posnerk@nyspi.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

C-SSRS Baseline Screening - Mexico/Spanish - Version of 07 Apr 14 - Mapi
ID 7651 / C-SSRS-Baseline-Screening_AUS_1_spa-MX.doc

R092670PSY3015_Screening_Without-PP1M-PP3M_MEX-Spanish_24APR2018

2068

IDEAS SUICIDAS	Durante el transcurso de vida del participante - Momento en que tuvo con mayor intensidad ideas suicidas	Últimos meses
<p><i>Formule las preguntas 1 y 2. Si la respuesta a ambas preguntas es negativa, pase a la sección "Conducta suicida". Si la respuesta a la pregunta 2 es "Sí", formule las preguntas 3, 4 y 5. Si la respuesta a la pregunta 1 y/o 2 es "Sí", conteste la sección de "Gravedad de las ideas" que se encuentra abajo.</i></p>		
<p>1. Deseo de estar muerto(a) El(la) participante confirma que ha tenido ideas relacionadas con el deseo de estar muerto(a) o de no seguir viviendo, o el deseo de quedarse dormido(a) y no despertar. <i>¿Ha deseado estar muerto(a) o poder dormirse y no despertar?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>2. Ideas suicidas activas no específicas Pensamientos generales y no específicos relativos al deseo de poner fin a su vida (por ejemplo, "He pensado en suicidarme") sin ideas sobre cómo quitarse la vida (métodos relacionados, intención o plan) durante el periodo de evaluación. <i>¿Ha tenido realmente la idea de suicidarse?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>3. Ideas suicidas activas con cualquier método (no un plan) sin la intención de actuar El(la) participante confirma que ha tenido ideas suicidas y ha pensado en al menos un método durante el periodo de evaluación. Esto se diferencia de un plan específico con detalles elaborados de hora, lugar o método (por ejemplo, la idea de un método para matarse, pero sin un plan específico). Esto incluye a un(a) participante que diría: "He tenido la idea de ingerir una sobredosis, pero nunca tuve un plan específico sobre el momento, lugar y cómo lo haría realmente... y nunca lo haría". <i>¿Ha pensado en cómo llevarla esto a cabo?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>4. Ideas suicidas activas con cierta intención de actuar, sin un plan específico Se presentan ideas suicidas activas de quitarse la vida y el(la) participante refiere que ha tenido cierta intención de llevar a cabo tales ideas, a diferencia de "Tengo los pensamientos, pero definitivamente no haré nada al respecto". <i>¿Ha tenido estas ideas y en cierto grado la intención de llevarlas a cabo?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>5. Ideas suicidas activas con un plan específico e intención Se presentan ideas de quitarse la vida con un plan detallado y parcial o totalmente elaborado, y el(la) participante tiene cierta intención de llevar a cabo este plan. <i>¿Ha comenzado a elaborar o ha elaborado los detalles sobre cómo suicidarse? ¿Tiene intenciones de llevar a cabo este plan?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
GRAVEDAD DE LAS IDEAS		
<p><i>Las siguientes características deberán evaluarse con respecto al tipo más grave de ideación suicida (por ejemplo, 1-5 de arriba, donde 1 es el menos grave y 5 es el más grave). Pregunte acerca del momento en que el (la) participante tuvo con mayor intensidad ideas suicidas.</i></p>		
<p>Durante el transcurso de vida del participante Idea más grave: _____ <small>Tipo N° (1-5) Descripción de la idea</small></p> <p>Últimos X meses - Idea más grave: _____ <small>Tipo N° (1-5) Descripción de la idea</small></p>	Más grave	Más grave
<p>Frecuencia <i>¿Cuántas veces ha tenido estas ideas?</i> (1) Menos de una vez a la semana. (2) Una vez a la semana. (3) De 2 a 5 veces a la semana. (4) Diario o casi diario. (5) Muchas veces cada día.</p>	—	—
<p>Duración <i>Cuando tiene estas ideas, ¿cuánto tiempo duran éstas?</i> (1) Son breves (algunos segundos o minutos). (4) De 4 a 8 horas o la mayor parte del día. (2) Menos de una hora o algo de tiempo. (5) Más de 8 horas (persistentemente) o en forma continua. (3) De 1 a 4 horas o bastante tiempo.</p>	—	—
<p>Capacidad de controlarlas <i>Cuando usted ha querido, ¿ha podido o puede dejar de pensar en suicidarse o querer morir?</i> (1) Puede controlar sus pensamientos con facilidad. (4) Puede controlar sus pensamientos con bastante dificultad. (2) Puede controlar sus pensamientos con poca dificultad. (5) Es incapaz de controlar sus pensamientos. (3) Puede controlar sus pensamientos con alguna dificultad. (0) No intenta controlar sus pensamientos.</p>	—	—
<p>Elementos disuasivos <i>¿Existen factores - alguien o algo (por ejemplo, familia, religión, dolor al morir) - que hayan acabado con su deseo de morir o llevar a cabo sus ideas de suicidarse?</i> (1) Los elementos disuasivos definitivamente lo(la) detuvieron antes de que intentara suicidarse. (4) Es muy probable que no lo(la) hayan detenido elementos disuasivos. (2) Los elementos disuasivos probablemente lo(la) detuvieron. (5) Definitivamente no lo(la) detuvieron elementos disuasivos. (3) No existe la certeza de que lo(la) hayan detenido elementos disuasivos. (0) No aplica</p>	—	—
<p>Razones que causan estas ideas <i>¿Qué tipo de razones lo(la) motivaron a pensar en querer morir o suicidarse? ¿Fue para poner fin al dolor o a la forma en que se estaba usted sintiendo (en otras palabras, no podía seguir viviendo con este dolor o en la forma en que usted se sentía) o fue para llamar la atención, por venganza o para obtener una reacción de otras personas? ¿O ambos?</i> (1) Únicamente para llamar la atención, por venganza o para obtener una reacción de otras personas. (4) Principalmente para poner fin al dolor o detenerlo (usted no podía seguir viviendo con el dolor o en la forma en que usted se estaba sintiendo). (2) Principalmente para llamar la atención, por venganza o para obtener una reacción de otras personas. (5) Únicamente para poner fin al dolor o detenerlo (usted no podía seguir viviendo con el dolor o en la forma en que usted se estaba sintiendo). (3) Tanto para llamar la atención, por venganza o para obtener una reacción de otras personas, como para poner fin al dolor o detenerlo. (0) No aplica</p>	—	—

--	--	--	--	--	--

CONDUCTA SUICIDA <i>(Marque todo aquello que corresponda, siempre y cuando sean eventos separados; debe preguntar sobre todos los tipos).</i>	Durante el transcurso de vida del participante		Últimos años	
	Si	No	Si	No
<p>Intento real: Una acción que pueda provocar lesiones a sí mismo(a), cometida con al menos cierto deseo de morir, como consecuencia del acto. La conducta se pensó en parte como un método para matarse. No es necesario que la intención equivalga a un 100%. Si existe <i>cualquier</i> intención o deseo de morir relacionado con el acto, entonces éste puede considerarse un intento real de suicidio. <i>No es necesario que haya daño o lesión física</i>, sólo la posibilidad de que éstos se produzcan. Si la persona tira del gatillo cuando la pistola está en su boca, pero el arma no funciona y en consecuencia no hay lesiones, esto se considera como un intento. Deducción de la intención: incluso si un(a) participante niega la intención o deseo de morir, es posible deducir clínicamente que este deseo existe a partir de la conducta o las circunstancias. Por ejemplo, un acto con una alta probabilidad de causar la muerte y que claramente no es un accidente, de forma que no puede deducirse otra intención más que la de suicidarse (por ejemplo, disparo a la cabeza, salto desde una ventana de un piso en altura). Además, puede deducirse que esta intención existe si el(la) participante niega la intención de morir, pero pensó que lo que hizo podría haber causado su muerte.</p> <p><i>¿Ha intentado suicidarse?</i> <i>¿Ha hecho algo para dañarse a sí mismo(a)?</i> <i>¿Ha hecho algo peligroso que pudiera haber ocasionado su muerte?</i> <i>¿Qué fue lo que hizo?</i> <i>¿Usted se _____ como forma de poner fin a su vida?</i> <i>¿Deseaba morir (aunque fuera un poco) cuando usted _____?</i> <i>¿Intentaba poner fin a su vida cuando usted _____?</i> <i>¿O pensaba que podría haber muerto como resultado de _____?</i> <i>¿O lo hizo únicamente por otros motivos, sin NINGUNA intención de quitarse la vida (para aliviar el estrés, sentirse mejor, obtener compasión o lograr que otra cosa sucediera)?</i> (Conducta para provocar lesiones a sí mismo(a) sin intención suicida.) Si la respuesta es sí, describa:</p> <p><i>¿El(la) participante ha presentado conductas dirigidas a provocar lesiones a sí mismo(a) sin una intención suicida?</i></p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Número total de intentos		Número total de intentos	
	_____		_____	
	Si	No	Si	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Intento interrumpido: Cuando se interrumpe a la persona (con una circunstancia externa) antes de que comience a realizar el acto que potencialmente podría dañarlo(a) <i>(si no fuera por esta circunstancia, se habría producido un intento real)</i>. Sobredosis: la persona tiene píldoras en la mano, pero se evita que las ingiera. Cuando la persona ya ha ingerido una o más píldoras, se convierte más bien en un intento que en un intento interrumpido. Disparo: la persona tiene el arma apuntando a sí misma, alguien más le quita el arma, o de alguna manera se evita que tire del gatillo. Cuando la persona tira del gatillo, incluso si el arma no se dispara, ya es un intento. Saltar: la persona está lista para saltar al vacío, la sujetan y la alejan del borde. Ahorcamiento: la persona tiene una soga alrededor del cuello, pero aún no comienza a ahorcarse - se evita que lo haga.</p> <p><i>¿Alguna vez comenzó a hacer algo para quitarse la vida, pero alguien o algo lo(la) detuvo antes de que realmente lo hiciera?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Número total de intentos interrumpidos		Número total de intentos interrumpidos	
	_____		_____	
	Si	No	Si	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Intento abortado: Cuando la persona comienza a hacer lo necesario para intentar suicidarse, pero se detiene antes de llevar a cabo realmente cualquier conducta autodestructiva. Los ejemplos son similares a los intentos interrumpidos, con la excepción de que el(la) participante se detiene a sí mismo(a), en vez de que algo más lo(la) detenga.</p> <p><i>¿Alguna vez comenzó a hacer algo para tratar de quitarse la vida, pero se detuvo antes de que realmente lo hiciera?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Número total de intentos abortados		Número total de intentos abortados	
	_____		_____	
	Si	No	Si	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Acciones o conductas de preparación de un suicidio: Preparación o acciones cuyo fin es un inminente intento suicida. Estos incluyen cualquier acción que vaya más allá de la expresión oral o la idea, tal como la organización de un método específico (por ejemplo, comprar píldoras o comprar un arma) o la preparación para la propia muerte a causa del suicidio (por ejemplo, regalar cosas o escribir una nota suicida). <i>¿Ha realizado cualquier acción cuyo fin es intentar suicidarse o prepararse para quitarse la vida (tal como juntar píldoras, conseguir un arma, regalar objetos de valor o escribir una nota suicida)?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Si	No	Si	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Conducta suicida: <i>¿Presenta conducta suicida durante el periodo de evaluación?</i></p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Respuesta sólo en caso de intentos reales				
	Fecha del intento más reciente:	Fecha del intento más letal:	Fecha del intento inicial o primer intento:	
<p>Letalidad real o lesión física: 0. No se presentan lesiones físicas o éstas son muy leves (por ejemplo, rasguños superficiales). 1. Lesiones físicas menores (por ejemplo, alargamiento del habla, quemaduras de primer grado, ligera pérdida de sangre, esguinces). 2. Lesiones físicas moderadas; se requiere atención médica (por ejemplo, estado de conciencia, pero con somnolencia, algo de reacción frente a estímulos, quemaduras de segundo grado, hemorragia de un vaso sanguíneo de importancia). 3. Lesiones físicas de gravedad moderada; se requiere hospitalización y probablemente terapia intensiva (por ejemplo, estado de coma con reflejos intactos, quemaduras de tercer grado en menos del 20% del cuerpo, abundante pérdida de sangre, pero recuperable, fracturas de importancia). 4. Lesiones físicas graves; se requiere hospitalización con terapia intensiva (por ejemplo, estado de coma sin reflejos, quemaduras de tercer grado en más del 20% del cuerpo, abundante pérdida de sangre con signos vitales inestables, lesión de importancia en un área vital). 5. Muerte</p>	Ingrese el código	Ingrese el código	Ingrese el código	
	_____	_____	_____	
<p>Letalidad potencial: sólo responda si la letalidad real=0 Probable letalidad de un intento real aunque no se presentaron lesiones físicas (los siguientes ejemplos, aunque no causaron lesiones físicas reales, tuvieron el potencial de ser muy letales: se metió un arma en la boca y tiró del gatillo, pero el arma no se disparó, de manera que no se produjo lesión física; se tendió en la vía cuando un tren se acercaba, pero se quitó antes de ser atropellado(a)).</p> <p>0 = Conducta que probablemente no causará lesión. 1 = Conducta que probablemente causará lesiones, pero no la muerte. 2 = Conducta que probablemente causará la muerte, a pesar de los cuidados médicos disponibles.</p>	Ingrese el código	Ingrese el código	Ingrese el código	
	_____	_____	_____	

Anexo 5. Inventario de Depresión de Beck (IDB).

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (IDB)

Número de muestra: _____ Fecha: _____

Instrucciones: En el siguiente cuestionario encontrará 21 apartados con varias opciones de respuesta. Por favor, lea cuidadosamente y elija la opción que mejor describa como se ha sentido en la última semana, incluyendo hoy. Marque con una X la oración que haya elegido. Solo se puede elegir una oración por cada apartado. En caso de que una o más apliquen para su caso, deberá elegir únicamente la más acertada a su situación.

1	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No me siento triste.<input type="radio"/> Me siento algo triste.<input type="radio"/> Me siento triste todo el tiempo y no puedo animarme.<input type="radio"/> Me siento tan triste o infeliz que ya no lo soporto.
2	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No me siento desanimado/a acerca del futuro.<input type="radio"/> Me siento desanimado/a acerca del futuro.<input type="radio"/> Siento que no tengo para qué pensar en el futuro y lo que viene.<input type="radio"/> Siento que no hay esperanza en el futuro y que las cosas no pueden mejorar.
3	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No me considero fracasado/a.<input type="radio"/> Siento que he fracasado más que otras personas.<input type="radio"/> Veo mi vida llena de fracasos.<input type="radio"/> Siento que como persona soy un completo fracaso.
4	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Obtengo tanta satisfacción de las cosas como siempre.<input type="radio"/> No disfruto de las cosas como siempre.<input type="radio"/> Ya no obtengo satisfacción de nada.<input type="radio"/> Estoy insatisfecho/a y molesto/a con todo.
5	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No me siento culpable.<input type="radio"/> En algunos momentos me siento culpable y mala persona.<input type="radio"/> La mayor parte del tiempo me siento culpable y mala persona.<input type="radio"/> Me siento culpable y despreciable todo el tiempo.
6	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No pienso que esté recibiendo ningún castigo.<input type="radio"/> Siento que merezco ser castigado/a.<input type="radio"/> Siento que me castigarán.<input type="radio"/> Siento que estoy siendo castigado/a.

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (IDB)

7	<ul style="list-style-type: none">○ No me siento descontento conmigo mismo/a.○ Me siento descontento conmigo mismo/a.○ Me desprecio.○ Me odio y me asqueo.
8	<ul style="list-style-type: none">○ No creo ser peor que otros.○ Me critico a mi mismo por debilidad y mis errores.○ Me culpo todo el tiempo por mis errores.○ Me siento culpable por todo lo que sucede.
9	<ul style="list-style-type: none">○ No tengo ninguna idea acerca de suicidarme.○ Tengo ideas de suicidarme, pero no lo haría.○ Quisiera suicidarme.○ Me suicidaría si tuviera la oportunidad.
10	<ul style="list-style-type: none">○ No lloro más de lo habitual.○ Lloro más que antes.○ Lloro todo el tiempo.○ Antes podía llorar y ahora no lloro, ni aunque quiera.
11	<ul style="list-style-type: none">○ No estoy más irritable.○ Me irrito más fácil que antes.○ Estoy iritado todo el tiempo.○ Ya no me irrita lo que antes me irritaba.
12	<ul style="list-style-type: none">○ No he perdido el interés en la gente.○ La gente no me interesa como antes.○ He perdido la mayoría del interés en la gente.○ La gente no me interesa para nada en absoluto.
13	<ul style="list-style-type: none">○ Tomo decisiones tan bien como siempre.○ Pospongo la toma de decisiones más que antes.○ Se me complica tomar decisiones.○ No puedo tomar decisiones para nada.
14	<ul style="list-style-type: none">○ No siento que haya empeorado mi aspecto.○ Me preocupa verme feo/a y viejo/a.○ Siento que hay cambios en mi apariencia que me hacen que me vea feo.○ Creo que me veo horrible y repulsivo.

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (IDB)

15	<ul style="list-style-type: none"> ○ Puedo trabajar tan bien como antes. ○ Tengo que hacer un esfuerzo extra para iniciar algo. ○ Tengo que obligarme a hacer cualquier cosa. ○ No puedo trabajar para nada.
16	<ul style="list-style-type: none"> ○ Duermo tan bien como antes. ○ No duermo tan bien como antes. ○ Me despierto 1 o 2 horas antes de lo acostumbrado y me es difícil volver a dormirme. ○ Me despierto muchas horas antes de lo acostumbrado y no puedo volver a dormirme.
17	<ul style="list-style-type: none"> ○ No me canso más de lo habitual. ○ Me canso más fácilmente que antes. ○ Me canso de hacer casi cualquier cosa. ○ Me siento muy cansado de hacer cualquier cosa y no puedo hacer nada.
18	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mi apetito es igual que siempre. ○ Mi apetito no es tan bueno como antes. ○ Casi no tengo apetito. ○ No tengo apetito en absoluto.
19	<ul style="list-style-type: none"> ○ No he perdido peso o casi nada. ○ He perdido más de 2.5 kg. ○ He perdido más de 5 kg. ○ He perdido más de 7.5 kg (Estoy a dieta SI ___ NO ___).
20	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mi salud me preocupa más que antes. ○ Me preocupan molestias como dolores de cabeza, malestar estomacal o estreñimiento. ○ Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que es difícil que pueda pensar en otra cosa. ○ Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que ya no puedo pensar en nada más.
21	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mi interés por el sexo es igual que antes. ○ Estoy menos interesado en el sexo que antes. ○ Ahora estoy mucho más interesado en el sexo que antes. ○ He perdido completamente mi interés en el sexo.

Anexo 6. Escala de Información Funcional Convergente para el suicidio de Niculescu y cols.

CONVERGENT FUNCTIONAL INFORMATION FOR SUICIDE (CFI-S) SCALE

Niculescu AB, Levey DF, Phalen PL, Le-Niculescu H, Dainton HD, Jain N, Belanger E, James A, George S, Weber H, Graham DL, Schweitzer R, Ladd TB, Learman R, Niculescu EM, Vanipenta NP, Khan FN, Mullen J, Shankar G, Cook S, Humbert C, Ballew A, Yard M, Gelbart T, Shekhar A, Schork NJ, Kurian SM, Sandusky GE, Salomon DR. Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry*. 2015 Aug 18. doi: 10.1038/mp.2015.112. [Epub ahead of print]. PMID: 26283638.

Los elementos se califican como 1 para sí y 0 para no. El puntaje total máximo posible es de 22. El puntaje final se divide entre el número de elementos puntuados. Algunos elementos pueden tener información no disponible y estos no se tomarán en cuenta.

Elementos	Si	No	NA	Dominio	Tipo (Razones incrementadas IR; Barreras decrecientes DB)
1. Enfermedad psiquiátrica diagnosticada y tratada				Salud mental	IR
2. Con pobre obediencia al tratamiento				Salud mental	DB
3. Historia familiar de suicidio en parientes consanguíneos				Salud mental	IR
4. Conocer a alguien personalmente que haya cometido suicidio				Factores culturales	DB
5. Antecedente de abuso: sexual, físico, emocional, negligencia				Satisfacción de vida	IR
6. Enfermedad mental aguda o severa, incluyendo dolor (No puedo soportar este dolor) en los últimos 3 meses				Salud física	IR
7. Estrés agudo: pérdidas, dolor (en los últimos tres meses)				Estrés ambiental	IR
8. Estrés crónico: no sentirse necesitado, sentirse poco o nada útil				Estrés ambiental	IR
9. Antecedente de introversión excesiva, escrupulosidad (incluyendo intentos suicidas)				Salud mental	IR

10. Insatisfacción con la vida en este momento				Satisfacción de vida	IR
11. Falta de esperanzas a futuro				Satisfacción de vida	IR
12. Abuso de sustancias actual				Adicciones	DB
13. Antecedente de comportamiento o intentos suicidas				Salud mental	DB
14. Falta de creencias religiosas				Factores culturales	DB
15. Estrés agudo: Rechazo (en los últimos tres meses)				Estrés ambiental	IR
16. Estrés crónico: falta de relaciones positivas, aislamiento social				Estrés ambiental	DB
17. Antecedente de extroversión excesiva y actos impulsivos (incluyendo ira, enojo, peleas físicas, búsqueda de venganza)				Salud mental	DB
18. Falta de habilidades de afrontamiento hacia el estrés (quiebre bajo presión)				Salud mental	DB
19. Falta de hijos. Si tiene hijos no mantiene contacto con ellos o no los cuida.				Satisfacción de vida	DB
20. Antecedente de alucinaciones con daño a si mismo				Salud mental	IR
21. Edad: Mayor de 60 y menor de 25 años				Edad	IR
22. Género: Masculino				Género	DB