



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

“Estudio en la duda. Acción en la fe”



División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco

**ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO RS6275  
DEL GEN DEL RECEPTOR DOPAMINERGICO 2 (DRD2) Y EL  
INTENTO DE SUICIDIO EN PACIENTES DEL MUNICIPIO DE  
COMALCALCO, TABASCO.**

TRABAJO RECEPCIONAL BAJO LA MODALIDAD DE TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**LICENCIADO EN MÉDICO CIRUJANO**

PRESENTA:

**EVA TANIA GUTIÉRREZ REAL**

ASESOR:

**DR. En C. CARLOS ALFONSO TOVILLA ZÁRATE**

## Reporte de similitud de Software Antiplagio

# Análisis de la asociación entre el polimorfismo RS6275 del gen del receptor dopaminérgico 2 (DRD2) y el intento de suicidio en pacientes del municipio de Comalcalco, Tabasco.

Por Eva Tania Gutiérrez Real

Análisis de la asociación entre el polimorfismo RS6275 del gen del receptor dopaminérgico 2 (DRD2) y el intento de suicidio en pacientes del municipio de Comalcalco, Tabasco.

---

INFORME DE ORIGINALIDAD

---

20%

ÍNDICE DE SIMILITUD

---

FUENTES PRIMARIAS

---



UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



DIVISIÓN ACADÉMICA MULTIDISCIPLINARIA DE COMALCALCO

Comalcalco, Tabasco 16 de febrero de 2017  
Oficio No. DAMC/0187/17

**Asunto:** Autorización de impresión de  
Trabajo Recepcional por Diplomado

**C. EVA TANIA GUTIÉRREZ REAL  
PASANTE DE LA LICENCIATURA EN MÉDICO CIRUJANO  
P R E S E N T E**

Por medio de la presente y en cumplimiento a lo establecido en el Reglamento de Titulación de los Planes y Programas de Estudio de Licenciatura y Técnico Superior Universitario, vigente, en el Capítulo IV art. 85, me permito informarle que se autoriza la impresión del Trabajo Recepcional bajo la modalidad de Tesis titulado "Análisis de la Asociación entre el Polimorfismo RS6275 del Gen del Receptor Dopaminérgico 2 (DRD2) y el Intento de Suicidio en Pacientes del Municipio de Comalcalco, Tabasco", para sustentar su examen profesional de la Licenciatura en Médico Cirujano, asesorada por el Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zarate.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

**M. EN C. TERESA RAMÓN FRÍAS  
DIRECTORA**



C.c.p. Archivo  
MC TRF/LIC.MIJ





# UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"

DIVISIÓN ACADÉMICA MULTIDISCIPLINARIA DE COMALCALCO



## ACTA DE REVISIÓN DE TRABAJO RECEPCIONAL

El día 07 de diciembre de 2017, en la ciudad de Comalcalco, Tabasco, se reunieron los miembros de la Comisión Revisora del Trabajo Recepcional designada por la División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, en cumplimiento al Capítulo IV, Artículo 70 del *Reglamento de Titulación de los Planes y Programas de Estudio de Licenciatura y Técnico Superior Universitario*, para examinar el Trabajo Recepcional de Licenciatura Titulado:

**"Análisis de la Asociación entre el Polimorfismo RS6275 del Gen del Receptor Dopaminérgico 2 (DRD2) y el Intento de Suicidio en Pacientes del Municipio de Comalcalco, Tabasco"**

Presentada por el/la alumno (a):

|                  |             |                  |
|------------------|-------------|------------------|
| <u>Gutiérrez</u> | <u>Real</u> | <u>Eva Tania</u> |
| Apellido Paterno | Materno     | Nombre (s)       |

Con Matricula: **092P2146**

Aspirante al Título de:

**Licenciado en Médico Cirujano**

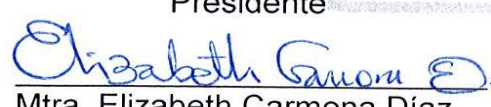
Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión Revisora manifestaron **SU APROBACIÓN DEL TRABAJO RECEPCIONAL**, para que se expida el oficio de impresión correspondiente.

### COMISIÓN REVISORA

  
Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zarate  
Asesor (es)

  
Dra. Nancy Patricia Gómez Crisóstomo  
Presidente

  
M. en C. Teresa Ramón Frías  
Secretario

  
Mtra. Elizabeth Carmona Díaz  
Vocal

  
Mtra. Ana María Javier Hernández  
Suplente

  
Mtro. Abimael Weiss Magaña  
Suplente

C.c.p. Archivo  
MC'TRF/LIC'MIJ

## CARTA AUTORIZACIÓN

El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente el Trabajo Recepcional denominado "Análisis de la asociación entre el polimorfismo rs6275 del gen del receptor dopaminérgico 2 (drd2) y el intento de suicidio en pacientes del municipio de Comalcalco, Tabasco", del cual soy autor y titular de los derechos de autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco del Trabajo Recepcional antes mencionado, será única y exclusivamente para difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa más no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con las que la Universidad tenga relación institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis mencionada y para los fines estipulados en éste documento.

Se firma la presente autorización en la ciudad de Comalcalco, Tabasco a los 24 días del mes de febrero del año 2017.

AUTORIZO

---

Eva Tania Gutiérrez Real

## DEDICATORIAS

Dedico de manera especial esta tesis a mi familia fueron el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional, asentando en mí las bases de responsabilidad y deseos de superación.

A mis padres, Timoteo Gutiérrez Enciso y Marcelina Real Martínez, por amarme, educarme y apoyarme en todo momento, son una gran bendición de Dios.

A mis hermanos Rosalía, Julio Cesar y Leslye Lizeth, por ser ejemplos constantes en mi vida, por sus grandes manifestaciones de amor y cariño.

A mis amigos que conocí durante la carrera, por su apoyo y trabajo en equipo, a mis demás amigos que también me brindaron comprensión durante el proceso y nunca apartaron de mí su confianza.

A todas estas maravillosas personas mis mejores deseos y agradecimientos, saben que pueden contar con mi apoyo profesional.

## AGRADECIMIENTOS

Sin duda alguna, agradezco humildemente al ser más amoroso y comprensivo que eh conocido, quien me ha permitido ser la persona que hoy todos miran, ha guiado mi vida, me ha hecho cambiar, crecer, amar, soñar, y sentirme orgulloso de ser su hija. Gracias a ti **Dios**, porque en las peores batallas has permanecido conmigo, y me has levantado cada vez que eh caído; gracias por permitirme compartir este logro con mi familia y amigos, y por todo el futuro que me espera para salir adelante.

Gracias a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, por haber sido mi casa de estudios por haber me formado profesionalmente, es un orgullo para mi haber sido parte de la primera generación de Médico Cirujano de esta División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco.

Un profundo agradecimiento a mis asesor de Tesis el Dr. en C. Carlos Alfonso Tovilla Zárate, agradezco infinitamente el tiempo que dedico durante la elaboración de esta tesis, por su comprensión, su entusiasmo y alegría, gracias por los conocimientos que me transmitió, por su innumerables consejos y palabras de aliento en cada momento.

Agradezco a mis amigos que conocí durante la tesis a mi amigo muy en especial Alan López y Marisol Salas no saben chicos lo mucho que aprendí de ustedes, gracias por haberme transmitido sus conocimientos, consejos y completa sinceridad.

A todos ustedes, gracias.

## RESUMEN

**Introducción:** El suicidio es un problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 2% de las muertes en el mundo son causadas por suicidio. Estudios sugieren que el intento de suicidio tiene una predisposición genética. Dentro de los genes asociados al intento de suicidio están los genes de la vía dopaminérgica. Sin embargo, en la población mexicana, no existen estudios de asociación entre variantes polimórficas de genes de la vía dopaminérgica y el intento de suicidio. **Objetivo:** Analizar la asociación genética entre el polimorfismo rs6275 del gen del receptor a dopamina 2 (DRD2) y el intento de suicidio en pacientes originarios del municipio de Comalcalco, Tabasco.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio de casos y controles, se incluyeron 111 pacientes con intento de suicidio y 77 controles, la evaluación del intento de suicidio se realizó utilizando una entrevista clínica. De sangre periférica, se realizó la extracción de ADN y genotipificación de las muestras. Se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg en la población en estudio, para comparar la frecuencia genotípica y alélica se utilizó la prueba de Chi-cuadrada ( $\chi^2$ ). Se evaluaron cuatro modelos de herencia, codominante, dominante, recesivo y sobredominante. Regresión logística multivariada se usó para probar el riesgo de intento de suicidio entre pacientes y controles por genotipo, características sociodemográficas y variables clínicas.

**Resultados:** Al analizar la asociación del polimorfismo rs6275 entre casos y controles no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Esta no asociación se observó al realizar el análisis por genotipos y por alelos. Se observó que la edad y el consumo de alcohol son características de riesgo para el intento de suicidio.

**Conclusiones:** El alelo C del polimorfismo rs6275 del gen DRD2 no está asociado al intento de suicidio en la población de Comalcalco, Tabasco, la edad y el consumo de alcohol es un factor de riesgo, para el intento de suicidio.

**Palabras claves:** Intento de suicidio, polimorfismo rs6275, gen DRD2.



## ABSTRACT

**Introduction:** Suicide is a worldwide health problem. The WHO estimates that 2% of the world deaths are caused by suicides. Some studies suggest that suicide attempts have a genetic predisposition. Among the genes associated with suicide attempt are the dopaminergic pathway gene variants. However, in the Mexican population there are no studies that have searched for the association between the polymorphic variants of the dopaminergic pathway genes and the suicide attempt.

**Objective:** To analyze the genetic association between the rs6275 polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) and the suicide attempt, in Mexican patients from Comalcalco municipality, Tabasco.

**Material and methods:** It is a case control study that included 111 patients who had attempted suicide and 77 controls; the suicide attempt evaluation was performed through a clinical interview. Peripheral blood was used to perform the DNA extraction and the sample genotyping. The studied population was evaluated using the Hardy-Weinberg equilibrium. Chi-square ( $X^2$ ) test was used to compare the allele and genotype frequencies. Four genetic models were evaluated: co-dominant, dominant, recessive and overdominant. A multivariate logistic regression was performed to assess the suicide attempt risk between patients and controls by genotype, socio-demographic characteristics and clinical variables.

**Results:** No statistically significant differences were observed between cases and controls in relation with suicide attempt; neither when analyzed by genotypes nor by alleles. It was observed that alcohol consumption and age were characteristics of risk for suicide attempts.

**Conclusions:** The C allele of the rs6275 polymorphism of the DRD2 gene is not associated with suicide attempt in the Comalcalco, Tabasco population. In contrast, age and alcohol consumption are risk factors for suicide attempt.

**Key words:** Suicide attempt, rs6275 polymorphism, DRD2 gene.

## **ABREVIATURAS Y SIGLAS.**

**AC:** Adenil ciclasa.

**ADN:** Acido desoxirribonucleico.

**AMPc:** Adenosin monofosfato cíclico.

**ATP:** Adenosina trifosfato.

**DA:** Dopamina.

**DAG:** Diacilglicerol.

**DRD2:** Receptor de dopamina D2.

**F:** Fenilalanina.

**GL:** Grados de libertad.

**HW:** Hardy-Weinberg.

**IC:** Intervalo de Confianza.

**INEGI:** Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

**IP3:** Trifosfato de inositol.

**ml:** Mililitros.

**nm:** Nanómetro.

**OMIM:** Herencia mendeliana en el hombre.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**OR:** Razón de probabilidad.

**p:** Valor de hipótesis.

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.

**PIP2:** Bifosfato de fosfatidilinositol.

**PLC:** Fosfolipasa C

**RPM:** Revoluciones por minuto.

**SDS:** Sistema de Detección de Secuencia

**SNC:** Sistema Nervioso Central.

**X<sup>2</sup>:** Chi-cuadrada.

**Y:** Tirosina

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## GLOSARIO DE TERMINOS

**Alelo:** Las formas variantes del mismo gen, que ocupan el mismo locus en cromosomas homólogos, y rigen las variantes en la producción del mismo producto génico.

**Conducta suicida:** Comportamiento relacionado a la ideación, intención y acción de un individuo, de causarse daño físico y/o la muerte.

**Dopamina:** Uno de los neurotransmisores de catecolamina en el cerebro. Se deriva de la tirosina, es el precursor de la norepinefrina y epinefrina. La dopamina es un transmisor importante en el sistema extrapiramidal del cerebro, e importante en la regulación del movimiento. Una familia de receptores (receptores de dopamina) media su acción.

**Gen:** Secuencias de ácidos nucleicos que funcionan como unidades de la herencia, que codifican para las funciones básicas como el desarrollo, la reproducción y mantenimiento de los organismos.

**Ideación suicida:** Pensamiento y planeación de terminar con la propia existencia.

**Intento de suicidio:** Secuencia de comportamientos iniciada por el propio individuo, quien en el momento de iniciarlos espera que el conjunto de acciones llevará a su propia muerte.

**Polimorfismo:** La ocurrencia regular y simultánea en una sola población que es dada por el entrecruzamiento de dos o más genotipos discontinuos. El concepto incluye las diferencias en los genotipos que varían en el tamaño desde el sitio de un nucleótido simple a secuencias largas de nucleótidos, visibles a nivel cromosómico.

**Receptores:** Proteínas de superficie celular que se unen con alta afinidad a elementos extracelulares y desencadenan cambios intracelulares que influyen en el comportamiento de las células.



**Suicidio:** Todo acto por el que un individuo se causa a sí mismo una lesión, o un daño, con un grado variable de la intención de morir, cualquiera sea el grado de la intención letal o de conocimiento del verdadero móvil.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## ÍNDICE DE CONTENIDO:

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| <b>DEDICATORIAS</b>                              | I   |
| <b>AGRADECIMIENTOS</b>                           | II  |
| <b>RESUMEN</b>                                   | III |
| <b>ABSTRACT</b>                                  | IV  |
| <b>ABREVIATURAS Y SIGLAS</b>                     | V   |
| <b>ÍNDICE DE TABLAS</b>                          | VI  |
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>                         | VII |
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>                           | 1   |
| <b>2. MARCO TEORICO</b>                          | 2   |
| 2.1 Suicidio                                     | 2   |
| 2.2 Características epidemiológicas del suicidio | 3   |
| 2.3 Factores de riesgo asociados al suicidio     | 10  |
| 2.4 Factores sociodemográficos                   | 11  |
| 2.5 Factores biológicos                          | 14  |
| 2.5.1 Sistema serotoninérgico                    | 16  |
| 2.5.2 Sistema dopaminérgico                      | 17  |
| 2.5.3 Síntesis, almacenamiento y liberación      | 18  |
| 2.5.4 Recaptación                                | 20  |
| 2.5.5 Función de la dopamina                     | 20  |
| 2.5.6 Sistemas dopaminérgicos                    | 21  |
| <b>3. ANTECEDENTES</b>                           | 22  |
| 3.1 Receptores de la Dopamina                    | 22  |
| 3.2 Gen DRD2                                     | 23  |
| 3.3 Gen DRD2 y enfermedades psiquiátricas        | 24  |
| 3.4 DRD2, rs6275 y enfermedades psiquiátricas    | 24  |
| 3.5 DRD2 y suicidio                              | 26  |
| <b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>             | 27  |

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| <b>5. JUSTIFICACIÓN</b>                                              | 28 |
| <b>6. OBJETIVOS</b>                                                  | 29 |
| 6.1 Objetivo general                                                 | 29 |
| 6.2 Objetivos específicos                                            | 29 |
| <b>7. HIPÓTESIS</b>                                                  | 30 |
| <b>8. METODOLOGÍA</b>                                                | 31 |
| 8.1 Diseño del estudio                                               | 31 |
| 8.2 Universo                                                         | 31 |
| 8.3 Muestra                                                          | 31 |
| 8.3.1 Pacientes                                                      | 32 |
| 8.3.2 Voluntarios sanos                                              | 32 |
| 8.4 Variables                                                        | 32 |
| 8.5. Operacionalización de las variables                             | 33 |
| 8.6. Recolección de datos y/o información                            | 34 |
| 8.6.1 Evaluación del intento de suicidio                             | 34 |
| 8.6.2 Información sociodemográfica                                   | 34 |
| 8.7 Procesamiento y análisis de datos                                | 34 |
| 8.7.1 Obtención de la muestra sanguínea                              | 34 |
| 8.7.2 Extracción de ADN                                              | 35 |
| 8.7.3 Cuantificación y diluciones de ADN                             | 36 |
| 8.7.4 Genotipificación                                               | 36 |
| 8.7.5 Análisis Estadístico                                           | 37 |
| 8.8 Criterios de inclusión                                           | 39 |
| 8.8.1 Criterios de exclusión                                         | 39 |
| 8.9. Consideraciones éticas y legales                                | 40 |
| <b>9. RESULTADOS</b>                                                 | 41 |
| 9.1 Descripción de la muestra                                        | 41 |
| 9.2 Características sociodemográficas del grupo de casos y controles | 41 |
| 9.4 Genotipificación del polimorfismo rs6275                         | 43 |
| 9.5 Equilibrio de Hardy-Weinberg                                     | 44 |

|                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 9.6. Estudio de asociación genética.....                                                          | 45        |
| 9.7 Asociación de características biológicas y sociodemográficas. ....                            | 47        |
| 9.8 Asociación de consumo de alcohol y el intento de suicidio.....                                | 48        |
| <b>10. DISCUSIÓN .....</b>                                                                        | <b>50</b> |
| 10.1 Equilibrio de Hardy-Weinberg. ....                                                           | 50        |
| 10.2 Estudio de asociación casos y controles entre el polimorfismo rs6275 del gen<br>DRD2 .....   | 51        |
| 10.3 Asociación de las características clínicas de los pacientes con intento de<br>suicidio. .... | 52        |
| 10.4 Asociación de consumo de alcohol y el intento de suicidio. ....                              | 53        |
| <b>11. CONCLUSIONES .....</b>                                                                     | <b>54</b> |
| <b>12. RECOMENDACIONES .....</b>                                                                  | <b>55</b> |
| <b>13. REFERENCIAS .....</b>                                                                      | <b>56</b> |
| <b>14. ANEXOS .....</b>                                                                           | <b>65</b> |

## 1. INTRODUCCIÓN.

El suicidio es un problema de salud pública y de las causas más comunes de muertes alrededor del mundo. Se estima que es la décima tercera causa de muerte a nivel mundial (Teruel, 2012). A la fecha han surgido distintos conceptos (suicidio consumado, intento de suicidio, parasuicidio, autolesión voluntaria, etc.) y se han propuesto diversas nomenclaturas (Wasserman, et al 2012). En el mundo, al menos un suicidio se completa cada 40 segundos, lo que da como resultado la muerte de aproximadamente un millón de personas cada año (WHO, 2002). En México, el estado de Tabasco, ocupa los primeros lugares en intentos de suicidio y suicidio consumado (Juárez- Rojop et al., 2005). Actualmente el intento de suicidio debe ser entendido como el resultado de la interacción de diversos factores: trastornos psiquiátricos, factores genéticos, biológicos, familiares y socioculturales, mismos que pueden actuar como predisponentes de este comportamiento. (Domenici et al., 2010). La literatura muestra que la concentración de metabolitos de la dopamina en pacientes víctimas del suicidio consumado se observan bajos en comparación con un grupo control (Terraiza & Meza, 2009). Esta evidencia indica que los genes de la vía dopaminérgica pueden estar participando en la etiología del intento de suicidio. En este sentido, se sugiere una posible asociación entre los genes del receptor 2 a dopamina (DRD2) y el intento de suicidio (Suda et al., 2009). Los polimorfismos en el gen del receptor 2 a dopamina (DRD2) pueden ser considerados como candidatos de estudio en relación al intento de suicidio. Este estudio tiene como objetivo analizar la asociación entre el polimorfismo rs6275 del gen DRD2 y el intento de suicidio en pacientes del municipio de Comalcalco, Tabasco.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 Suicidio

Etimológicamente, la palabra *suicidio* resulta de la unión de las palabras latinas *sui* (sí mismo) y *caedere* (matar), siendo su significado literal “acción de matarse a sí mismo” (Vega-Piñero et al., 2002). Se define como toda aquella conducta, generalmente consciente, que va encaminada hacia la autodestrucción (por acción u omisión) del propio sujeto, aunque resulte complicado comprobar la intencionalidad e independientemente de que la persona posea conocimiento o no de su conducta suicida.

Teniendo desde un punto de vista operativo, se describen tres grandes conceptos relacionados con el término suicidio (Brezo et al., 2008; Mann et al., 2005):

**1. Ideación suicida:** Se define como la “aparición de pensamientos cuyo contenido está relacionado con terminar con la propia existencia”. Además, en esta definición se incluyen aquellos pensamientos que aluden a la falta de valor de la propia vida, deseos de muerte y planificación de un acto letal (Gutiérrez-García et al., 2006).

Puede manifestarse de las siguientes maneras:

- a) *Idea suicida sin planeamiento de la acción:* Es aquella idea en la cual el individuo expresa deseos de matarse aunque no sabe cómo hacerlo.
- b) *Idea suicida con un método inespecífico o indeterminado:* Es aquella en la que el sujeto expresa deseos de matarse y maneja varios métodos sin decidirse aún por uno específico.
- c) *Idea suicida con un método específico pero no planificado:* Es aquella idea en la que el individuo desea morir, ha elegido un método específico, pero aún no ha considerado cuándo hacerlo, en qué lugar y qué precauciones ha de tomar para llevar a cabo el suicidio.
- d) *Plan suicida:* Es aquella idea que, además de expresar sus deseos de autoeliminación, contiene el método específico, el lugar determinado y las



precauciones que ha de tomar para lograr no ser descubierto y alcanzar el propósito anhelado de morir (Gutiérrez-García et al., 2006).

**2. Intento de suicidio:** Secuencia de comportamientos iniciada por el propio individuo, quien en el momento de iniciarlos espera que el conjunto de acciones llevará a su propia muerte (Benjet, 2013).

**3. Suicidio consumado:** Muerte por lesiones autoinflingidas en las que existía la intención de causarse la propia muerte (Gutiérrez-García et al., 2006).

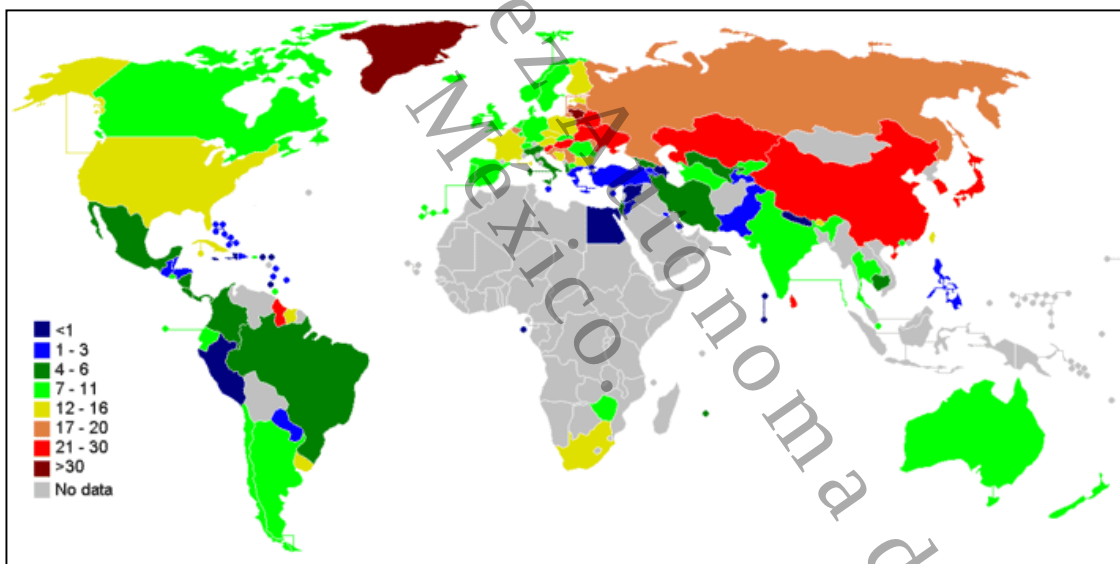
La distinción entre suicidio consumado e intento suicida no es absoluta, debido aquellos intentos de suicidio en los que la persona actúe con tanta determinación que su decisión de matarse sólo se ve frustrada porque es descubierto y se aplican con éxito medidas de recuperación, además un intento suicida puede acabar teniendo un desenlace fatal, porque la persona calculó mal sin tener plena intencionalidad de causarse la muerte (Gutiérrez-García et al., 2006). En relación a esto, Wasserman y colaboradores en el año 2012, manifestaron que los intentos de suicidio son 10- 40 veces más frecuentes que los suicidios consumados (Wasserman et al., 2012).

## **2.2 Características epidemiológicas del suicidio**

La incidencia de suicidio y de intento de suicidio está en aumento de manera similar a nivel mundial (**Figura 1**). De esta forma resulta difícil medir la epidemiología de la conducta suicida. La OMS en su informe del 2002 estimó que cada 40 segundos un hombre muere por suicidio y al menos ocurre un intento de suicidio cada tres segundos. La tasa de mortalidad por suicidios registrada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2002 es de 14.5 por 100,000 habitantes al año (Benjet et al., 2004). Esto se traduce en que alrededor de 3,000 personas se suicidan cada día en el mundo (lo que equivale a una cada 30 segundos). A pesar de esta situación 60,000 personas intentan suicidarse pero no lo logran.

La tasa de suicidio creció un 60% en los últimos 50 años, éste aumento se presentó principalmente en países en vías de desarrollo. Especialmente en personas jóvenes. Por esta razón el suicidio es la tercera causa de muerte entre los 15 y los 34 años en México (Quenguan et al., 2014). Asimismo, es considerado la cuarta causa de muerte en el grupo de edad comprendido entre los 15-44 años y la decimotercera causa de muerte a nivel mundial (Leo et al., 2010).

El suicidio no sólo se produce en los países de altos ingresos, se trata de un fenómeno global que afecta a todas las regiones del mundo. De hecho, en el año 2012, el 75% de los suicidios en todo el mundo tuvieron lugar en países de ingresos bajos y medianos (Suelves & Robert, 2012).



**Figura 1. Tasa de Mortalidad Estandarizada de suicidio por edad (por cada 100 000 habitantes), para ambos sexo.** Fuente: Organización Mundial de la Salud. 2014. Base de datos.

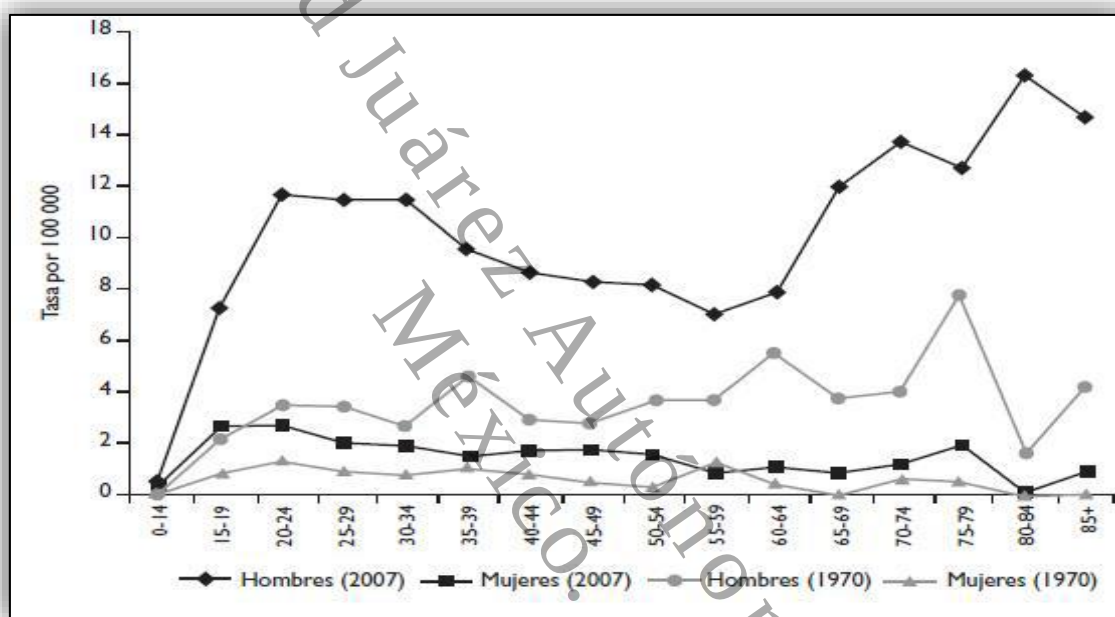
Según el Informe: *Salud en las Américas* de la Organización Panamericana de la Salud, los suicidios tienen alto impacto dentro de la mortalidad por causas externas en la región, y aparecen como una de las primeras causas de muerte en adolescentes y adultos jóvenes (OPS, 2002).

En la región Andina el suicidio es más frecuente en la población más joven, dado que se encuentra dentro de las tres primeras causas de mortalidad por causas externas dentro del grupo de 5 a 19 años de edad; de igual manera en dos subregiones Norteamérica y el Cono Sur, hay más suicidios que homicidios (OPS, 2002).

Según se desprende de un estudio multicéntrico de la OMS, los intentos de suicidios son más frecuentes en mujeres entre los 15-24 años de edad, seguido por los 25-34 años y los 35-44 años. Para los hombres, las tasas más altas se encuentran entre los 25-34 años, seguido por los 35-44 años y los jóvenes de 15-24 años. En la mayor parte de los países donde se ha estudiado el fenómeno del suicidio, las mujeres presentan tasas superiores de ideación suicida y de comportamientos suicidas, excepto en suicidios consumados, donde los varones ocupan el primer lugar. En este contexto, los intentos son más comunes en mujeres jóvenes (Bertolote et al., 2005; Nock et al., 2013).

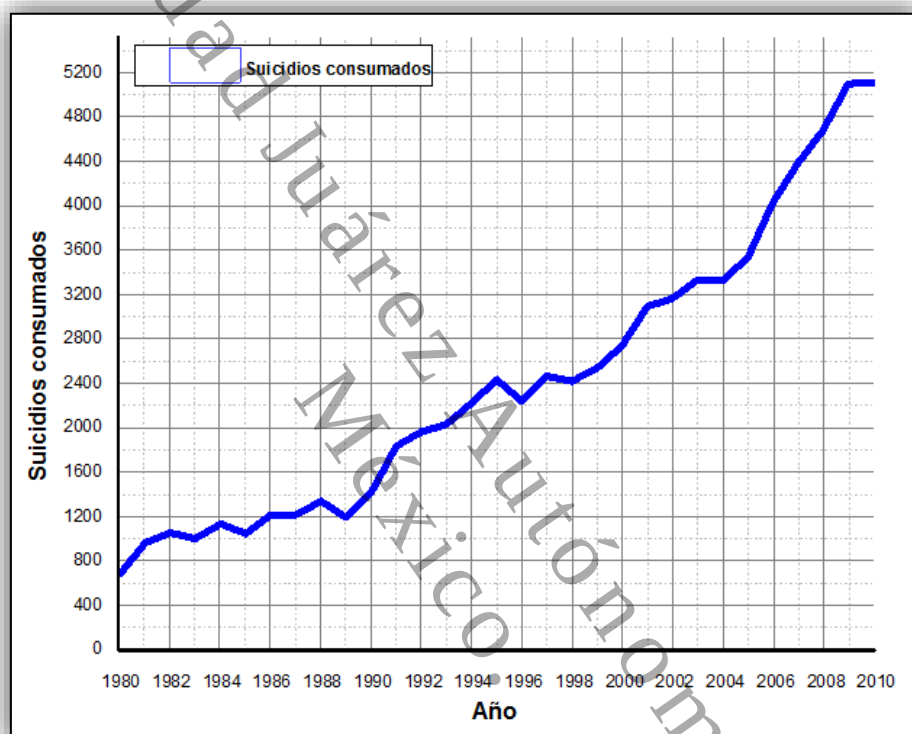
Por lo tanto, las mujeres tienen una tasa de *intentos de suicidio* 3-4 veces mayor que los hombres, pero la tasa de suicidios consumados es tres veces mayor en los hombres (Vega-Piñero et al., 2002).

En relación al suicidio consumado, en los últimos 20 años, se observó un aumento del suicidio en las personas de 15 a 29 años, sobre todo en los hombres (Wasserman et al., 2012). México, en comparación con otros países el suicidio consumado creció del año 1980 a 1999 un 90.3% en hombres y de 25.0% en mujeres. Sin embargo de 1990 a 2000 el aumento fue de 150% en la población joven (Nock et al., 2013). Otras fuentes internacionales dan cuenta del acelerado aumento que ha seguido la mortalidad por suicidio en este país (**Figura 2**).



**Figura 2.** Tasa de mortalidad por suicidio, por sexo y grupos de edad, México 1970 y 2007. Fuente: G. Borges et al. (2010).

Por ejemplo, en un estudio de tendencias entre 47 países, Li y colaboradores en el 2006 muestran que la mortalidad por suicidio en los períodos entre 1980-1984 y entre 1995-1999 tuvo un comportamiento descendente en Japón, Canadá, Estados Unidos y varios países de Europa, en cambio en México se observó un incremento de 90.3% para la población masculina **(Figura 3)** (Li et al., 2006).

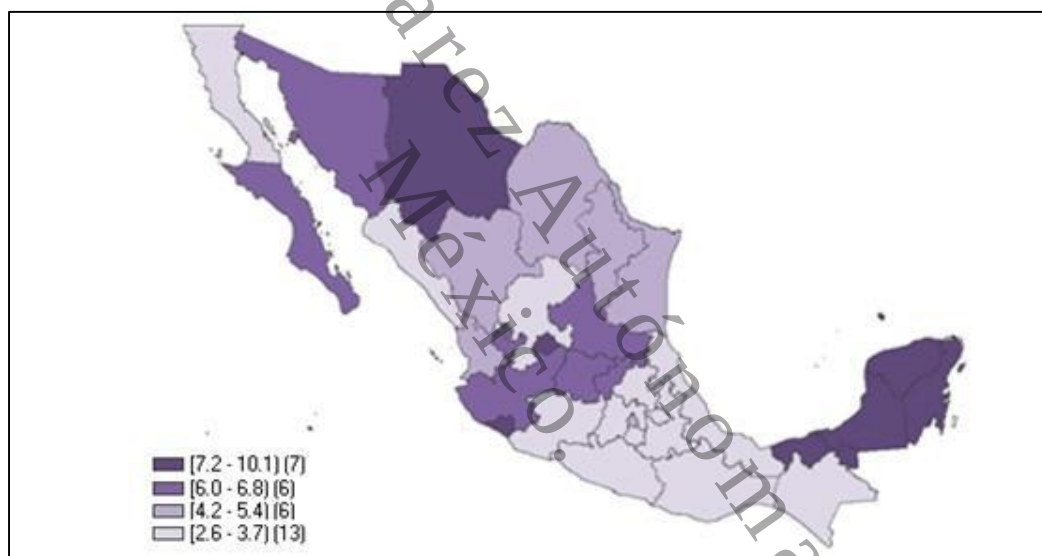


**Figura 3. Estadística de suicidios consumados en México de 1980 al 2010.** Modificado (INEGI, 2010).

En el año 2010 en México se suicidaron 5,190 personas; 4,201 eran varones y 989 mujeres. La mayoría prefirió el mes de mayo, la minoría, febrero. Del total de personas que se quitaron la vida, 2,197 fueron solteros y 1,978 casados. Muchos decesos fueron en sus propias viviendas, pero también hubo suicidios en escuelas, calles e instituciones (Borges et al., 2012). El medio más utilizado para quitarse la vida es el ahorcamiento con casi 4 mil, siguiéndole los métodos de dispararse con un arma larga y el envenenamiento, aunque también hubo quienes preferían saltar de un edificio o arrojar a un vehículo (Borges et al., 2012).

Como ya se ha mencionado, en nuestro país la tasa de suicidio lejos de disminuir o estabilizarse ha presentado una tendencia de crecimiento constante, pasando de 1,939 suicidios en 1990 a 5,718 suicidios en 2011, ocupando el tercer lugar de causas de muerte entre los jóvenes del rango de edad de 15 a 24 años y adultos mayores de 60 años (González-Forteza et al., 2013).

Con respecto a la distribución geográfica el sureste de México, desde hace décadas ha sido señalado consistentemente con altas tasas de suicidio consumado (Juárez-Rojop et al., 2005) además ha mantenido elevadas tasas de suicidio desde el año 2012 (**Figura 4**).



**Figura 4. Tasa de suicidio por entidad federativa 2012 por cada 100 000 habitantes.** Fuente: INEGI. Estadísticas de mortalidad, 2012. Base de datos. CONAPO. Proyecciones de la población de México 2010 a 2050.

Datos reportados en el 2010 por el INEGI muestran que Tabasco ocupó el sexto lugar en suicidios consumados; (**Tabla 1, Figura 5**) (Pérez-Amezcu et al., 2010). Sin embargo, el estado de Tabasco es el principal estado donde los jóvenes están intentando suicidarse (Borges et al., 2012).

**Tabla 1. Incidencia por estados de suicidios consumados en México en el año 2010.** (Modificada INEGI 2010).

| Entidad Federativa                   | Total de suicidios | Entidad Federativa      | Total de suicidios |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| <b>Estados Unidos Mexicanos 5112</b> |                    |                         |                    |
| 1. Estado de México                  | 437                | 17. Oaxaca              | 131                |
| 2. Jalisco                           | 399                | 18. Sinaloa             | 113                |
| 3. Distrito Federal                  | 375                | 19. Baja California     | 107                |
| 4. Guanajuato                        | 283                | 20. Durango             | 94                 |
| 5. Veracruz                          | 262                | 21. Guerrero            | 91                 |
| <b>6. Tabasco</b>                    | <b>234</b>         | 22. Chiapas             | 88                 |
| 7. Nuevo león                        | 228                | 23. Querétaro           | 85                 |
| 8. Chihuahua                         | 223                | 24. Campeche            | 62                 |
| 9. Yucatán                           | 206                | 25. Hidalgo             | 56                 |
| 10. Puebla                           | 205                | 26. Zacatecas           | 51                 |
| 11. Sonora                           | 170                | 27. Aguascalientes      | 50                 |
| 12. Coahuila                         | 169                | 28. Nayarit             | 46                 |
| 13. Tamaulipas                       | 166                | 29. Baja California Sur | 45                 |
| 14. San Luis Potosí                  | 164                | 30. Morelos             | 45                 |
| 15. Michoacán                        | 151                | 31. Tlaxcala            | 40                 |
| 16. Quintana Roo                     | 132                | 32. Colima              | 31                 |

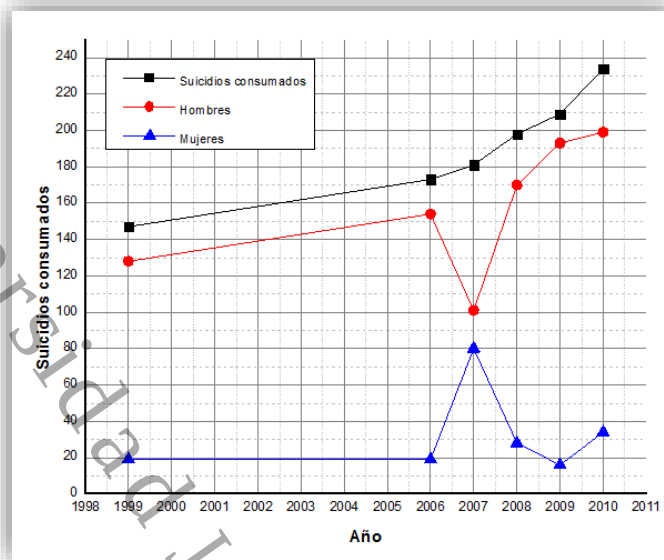


Figura 5. Serie histórica de suicidios del Estado de Tabasco por género. Modificado (INEGI, 2010).

### 2.3 Factores de riesgo asociados al suicidio

Se han propuesto dos tipos de factores de riesgo: los fijos y los modificables. Los primeros son aquellos en los que no existe la posibilidad de cambio, aun realizando intervenciones terapéuticas. Incluyen intento de suicidio previo, ideación suicida del momento, factores genéticos, sexo, edad, etnia, situación económica y orientación sexual. Los factores de riesgo modificables son la ansiedad, la desesperanza, el acceso a medios para cometer suicidio, la interrupción de un tratamiento, la presencia de trastorno psiquiátrico severo, el aislamiento social y las enfermedades médicas (Gutiérrez-García et al., 2006).

Algunos factores de riesgo son los trastornos del humor, la pobre comunicación entre padres e hijos y la existencia de intentos de suicidio previos, en tanto que el uso de sustancias y/o alcohol incrementa significativamente el riesgo en adolescentes a partir de los 16 años (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).



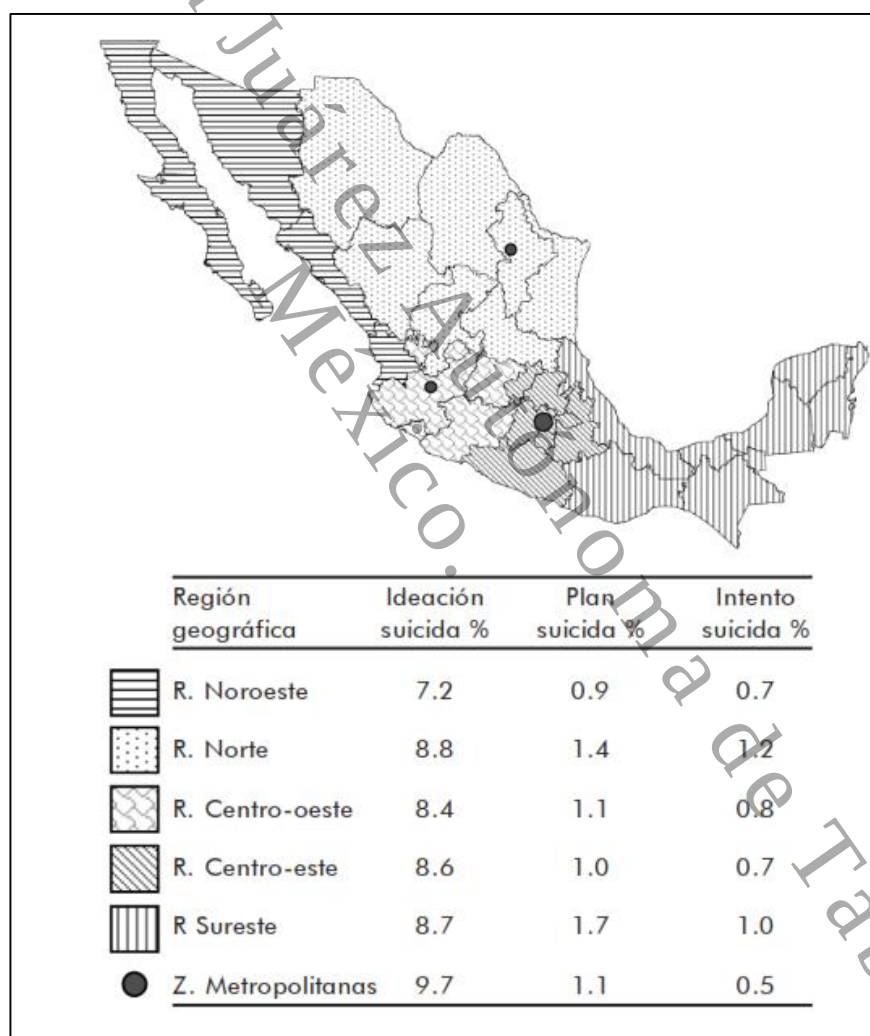
Es también factor de riesgo la presencia de períodos cortos de depresión, ansiedad y rabia que pasan a eutimia y/o manía, sobre todo si se asocian síntomas psicóticos con ideación paranoide y alucinaciones visuales o auditivas. De igual manera adolescentes con trastornos de la identidad sexual tienen un riesgo aumentado, y finalmente aquellos niños o adolescentes víctimas de abuso sexual o físico (Amitai & Apter, 2012).

En contraste se consideran que la unión familiar, la buena vinculación con la escuela y el sentimiento de pertenencia al entorno reducen el riesgo de intentos de suicidio en un 70-85% (Borowsky et al., 2001).

## **2.4 Factores sociodemográficos**

La mayoría de los estudios que se han realizado, mencionan que tanto la edad, como el sexo son factores que se relacionan con el intento de suicidio (Haney et al., 2012). México mantiene la misma tendencia internacional pues se estima que la población masculina, el suicidio consumado es más frecuente que en las mujeres (Borges et al., 2009) de igual manera en relación al intento de suicidio, se conoce que es más frecuente en las mujeres, además la edad de ocurrencia se ubica entre los 10 y 15 años y la recurrencia (intento suicida dos o más veces en la vida) se observó en una de cada cuatro mujeres con intento suicida, por su parte, en los hombres la proporción fue de uno por cada tres hombres (González-Forteza et al., 2002).

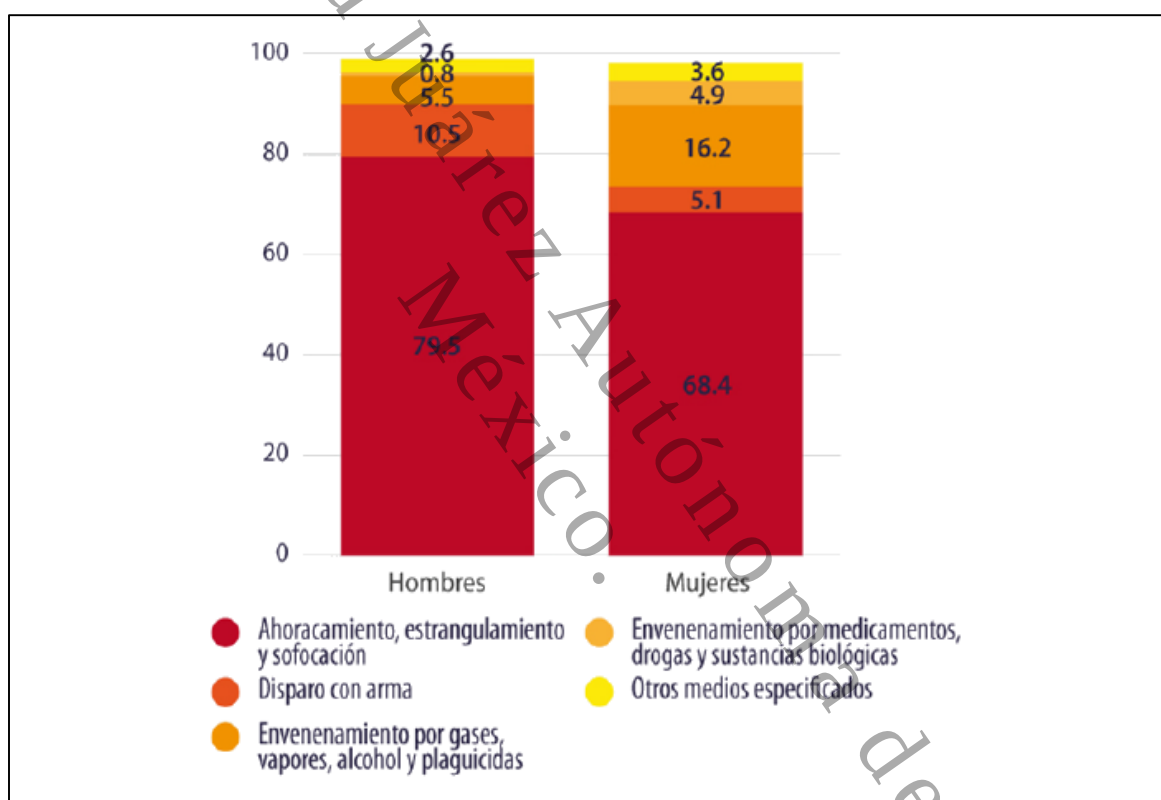
Borges et al en el 2009, realizaron un estudio referente a los factores socio-demográficos de la conducta suicida en México en donde encontraron que las zonas metropolitanas mostraron las prevalencias más altas para ideación suicida, la región sureste, para plan, y la región norte, para intentos de suicidio. Sin embargo, no se encontraron tendencias claras en las prevalencias por tamaño de ciudad. Además, concluyeron que la epidemiología del suicidio consumado en México ha cambiado en las últimas décadas, de manera constante y ascendente **(Figura 6)** (Borges et al., 2009).



**Figura 6.- Distribución de la ideación y los planes e intentos.** Fuente: G. Borges et al. (2009).

Por otro lado, la **figura 7** muestra que el método más utilizado en la población mexicana es el ahorcamiento, estrangulamiento o sofocación con un 79.5% y 68.4 % respectivamente, el segundo método en el caso de los varones fue el disparo con arma (10.5%); mientras que para las mujeres fue el envenenamiento por gases, vapores, alcohol y plaguicidas con un 16.2 % (González-Forteza et al., 2013).

Finalmente, en relación al lugar donde se llevó a cabo el suicidio fue principalmente la vivienda particular (Borges et al., 2012).



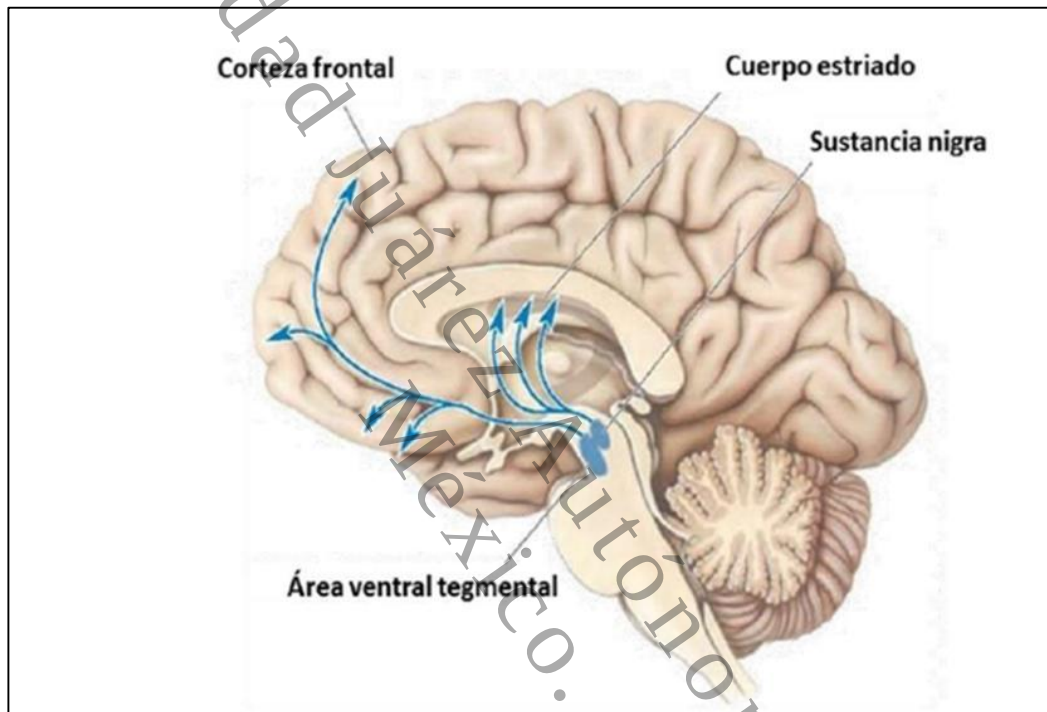
**Figura 7. Distribución porcentual de los suicidios por sexo según tipo de método empleado, 2012.** Fuente: INEGI. Estadísticas de mortalidad. 2012.

## 2.5 Factores biológicos

Sin embargo, los eventos sociodemográficos y psicosociales no explican en su totalidad el intento de suicidio por lo que se sugiere que factores biológicos-genéticos pudieran estar participando en la patogénesis de este comportamiento. Por esta razón, estudios de asociación genética han sugerido la participación de presuntos genes involucrados en el intento de suicidio (Borges et al., 2009).

La investigación biológica en suicidio comenzó con la depresión, al observar que es el principal factor de riesgo clínico para el suicidio (Bella et al., 2010). La importancia sobre la etiología del suicidio, surge por la identificación de los factores como el desequilibrio en los neurotransmisores (Quintero et al., 2009), especialmente en pacientes con trastornos psiquiátricos (Bostwick & Pankratz, 2000; Hesdorffer et al., 2012; Tiet et al., 2006; Vijayakumar et al., 2011), los cuales demostraban evidencia de las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica (Antypa et al., 2013; Rivera et al., 2012; Zarate & Mendoza, 2012).

Estudios recientes señalan que el contenido del principal metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), se encuentra disminuido en el líquido cefalorraquídeo de individuos con intentos violentos de suicidio (Vázquez & García, 2014). En este contexto, Sarchiapone & D'Aulero, 2014 han sugerido que existe disfunción de otros sistemas de neurotransmisión, como el dopaminérgico y el noradrenérgico. **(Figura 8)**

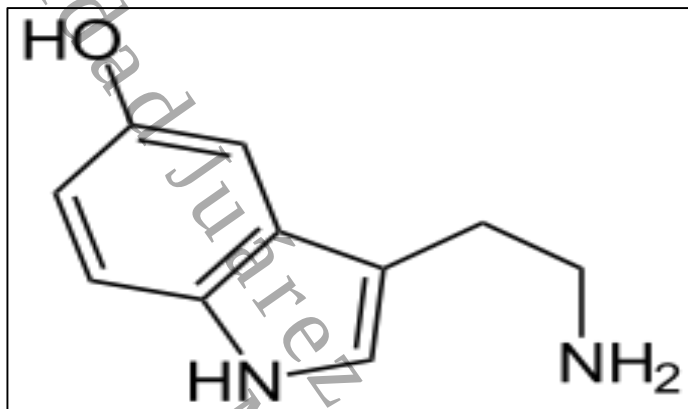


**Figura 8. Principales vías de neurotransmisión afectadas en el suicidio.** Fuente: Behavioral-and-Psychiatric-Disorders-Part-2 (2015).

Los estudios de anomalías biológicas asociadas con el intento de suicidio, realizados en muestras sanguíneas, líquido cefalorraquídeo y cortes histológicos obtenidos de pacientes suicidas, han sido consistentes para fundamentar esta teoría. Se han implicado los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico, sin embargo, no es definido en qué medida, esas observaciones reflejan los mecanismos patológicos en el cerebro. En este caso, la disponibilidad de muestras de cerebro post-mortem bien caracterizadas de las víctimas de suicidio ha demostrado ser muy útil para la investigación (Séguin et al., 2010).

### 2.5.1 Sistema serotoninérgico

La serotonina es una amina aromática que pertenece a la familia de las indolaminas y está compuesta de un anillo indol hidroxilado en la posición 5 y una cadena lateral etilamínica (Ducy & Karsenty, 2010). **(Figura 9).**



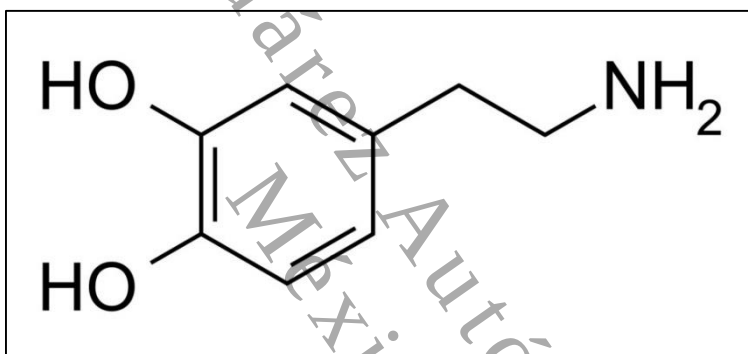
**Figura 9. Estructura química de la serotonina.** Fuente (Törk, 1990, Estructura del sistema serotoninérgico).

Los núcleos originarios del sistema serotoninérgico, se encuentran a lo largo del mesencéfalo, protuberancia y bulbo, en los denominados núcleos del rafé. Las principales vías serotoninérgicas son la ascendente ventral, ascendente dorsal y descendente bulbo espinal. La vía serotoninérgica ascendente ventral emite proyecciones a la sustancia negra, núcleo caudado, putamen, tálamo, hipotálamo sistema límbico, hipocampo, y neocorteza (Real et al., 2015).

La vía serotoninérgica ascendente dorsal, se forma en los núcleos del rafé, proyectándose hacia la sustancia gris mesencefálica y área hipotalámica posterior. Se reconoce una vía serotoninérgica que desde los núcleos pontinos se proyecta hacia la corteza cerebelosa y núcleos profundos del cerebelo. Finalmente, la vía serotoninérgica descendente bulbo espinal, sigue un curso descendente por los cordones anterolaterales de la médula espinal, para terminar en las astas anteriores y posteriores de la médula y el núcleo intermedio lateral (Real et al., 2015).

### 2.5.2 Sistema dopaminérgico

Por otro lado la dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central. Fue hasta 1958 que la dopamina fue reconocida propiamente como un neurotransmisor. (Bannon et al., 2001). En la mayoría de las neuronas del sistema nervioso central, la dopamina actúa como precursor de la noradrenalina. Fue llamada Dopamina porque es una monoamina, y su precursor sintético es la 3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa) **(Figura 10)** (Bahena-Trujillo et al., 2000).



**Figura 10.** Estructura química de la dopamina (3,4- dihidroxifeniletilamina). Fuente: Adaptado de Bahena-Trujillo, 2000).

A pesar de que las neuronas que utilizan la dopamina como neurotransmisor son muy pocas, este sistema de neurotransmisión juega un papel importante regulando el movimiento, la conducta y liberación de hormonas (Dale, 2000).

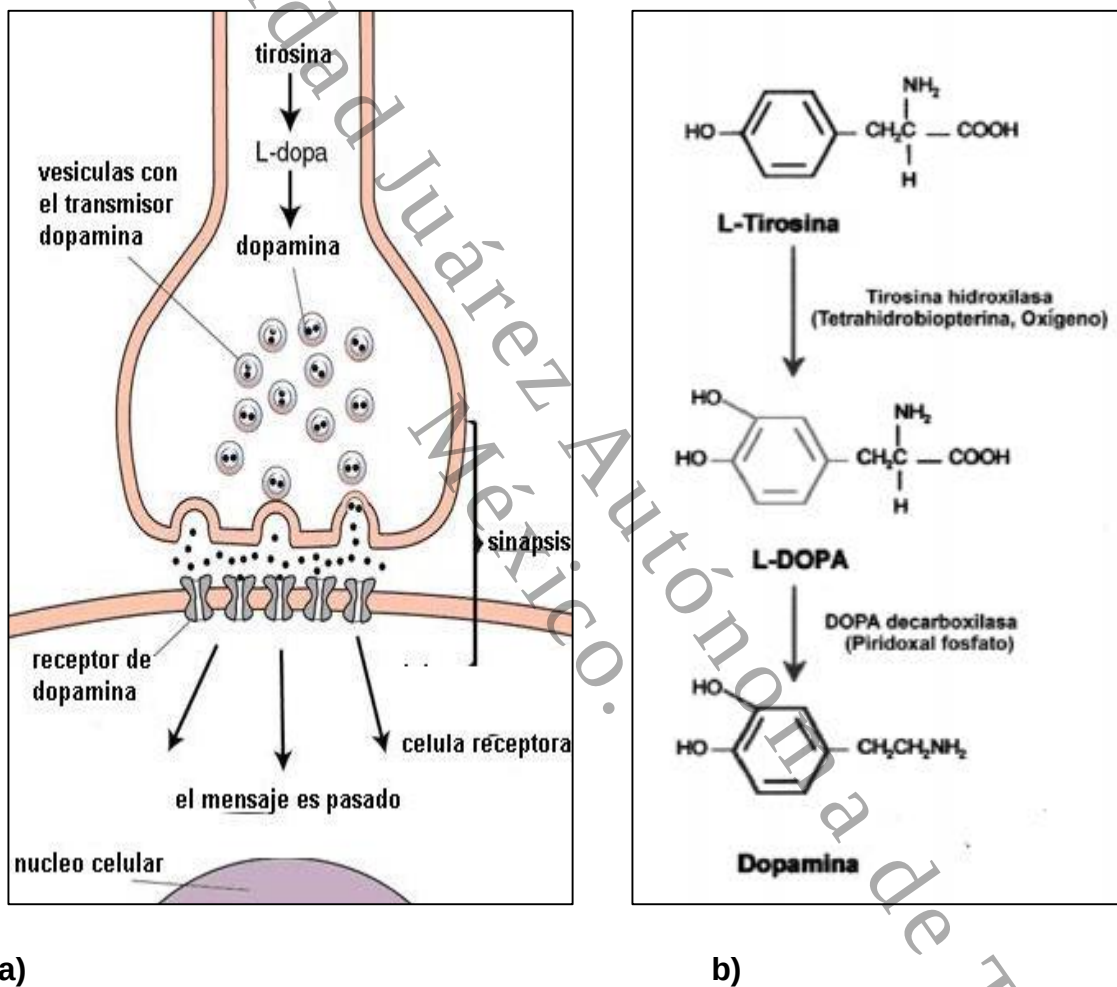
Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen dopamina se localizan principalmente en el cerebro medio, y pueden dividirse en tres grupos principales: nigroestriadas, mesocorticales y tuberohipofisarias (Bannon et al., 2001).

### 2.5.3 Síntesis, almacenamiento y liberación

El precursor de la dopamina es el aminoácido tirosina (tyr), adquirido a través de la dieta o bien a partir del aminoácido fenilalanina (phe). La tirosina (tyr) es transportada hasta el cerebro por sistemas de transporte de aminoácidos de baja afinidad, y posteriormente llega a las neuronas dopaminérgicas desde el espacio extracelular a través de transportadores de aminoácidos de baja y alta afinidad (Bannon et al., 2001). Una vez en las neuronas, la tirosina (thy) es convertida a dihidroxifenilalanina (L-DOPA) por acción de la enzima citosólico tirosinhidroxilasa, normalmente este paso es el más limitante en la síntesis de dopamina. Es la enzima DOPA-descarboxilasa la encargada de convertir la L-DOPA en dopamina, paso que también tiene lugar en el citosol (Bannon et al., 2001).



En las neuronas dopaminérgicas, la dopamina es transportada desde el citosol hasta vesículas donde se almacena, adquiriendo una concentración 10-1,000 veces superior a la del citosol. Tal como se muestra en la **figura 11**, tras la llegada de un potencial de acción, la dopamina es liberada a la sinapsis por exocitosis, proceso en el cual se produce una entrada de iones calcio que permiten la fusión de las vesículas con la membrana neuronal (Bannon et al., 2001).



**Figura 11.** a) Sinapsis dopaminérgica, con los distintos componentes del sistema de neurotransmisión y los principales radioligandos. Imagen tomada de la Universidad de Friburgo, revisión dopamina b) Biosíntesis de la dopamina. A través de la tirosina hidroxilasa (TH), enzima limitante en la biosíntesis de las catecolaminas, el aminoácido L-tirosina se transforma en L-DOPA, para luego decarboxilarse mediante la DOPA decarboxilasa, generando dopamina (DA). Fuente: Adaptado de Bahena-Trujillo, 2000)

#### **2.5.4 Recaptación**

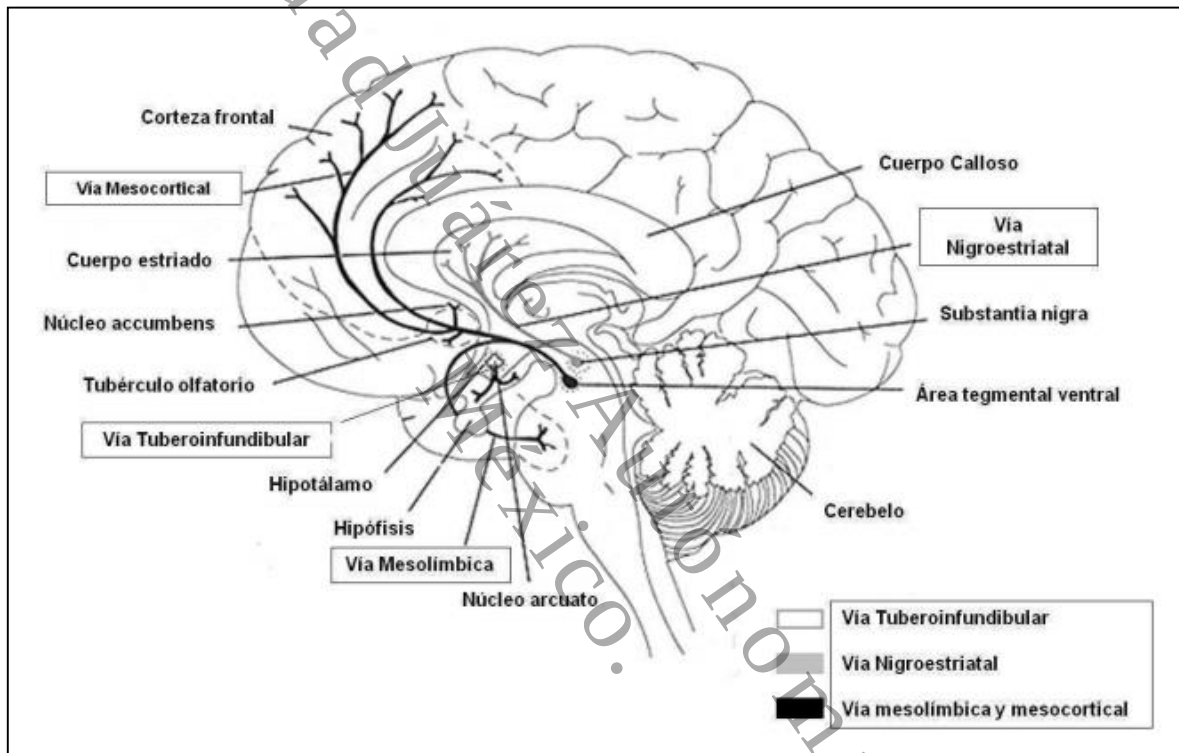
En las terminales dopaminérgicas existen sistemas de transporte de alta afinidad que juegan un papel decisivo en mantener la homeostasis del neurotransmisor. Se trata de proteínas de membrana capaces de transportar dopamina en ambas direcciones dependiendo del gradiente, aunque en condiciones normales lo más habitual es que la dopamina liberada a la sinapsis sea nuevamente transportada hacia la terminal nerviosa y concentrada entre 100-1,000 veces, lo que se conoce con el nombre de recaptación (Bannon et al., 2001).

#### **2.5.5 Función de la dopamina**

La dopamina cumple con diversas funciones en el cerebro, incluyendo papeles importantes en el comportamiento y la cognición, la actividad motora, la motivación, la recompensa, la regulación de producción de leche, el sueño, el humor la atención y el aprendizaje, es por esto que ha sido relacionada directa o indirectamente, con trastornos severos del SNC, tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos psicóticos que incluyen a la esquizofrenia y la dependencia a drogas como la anfetamina y la cocaína (Benes & Berreta, 2001).

## 2.5.6 Sistemas dopaminérgicos

Como ya hemos mencionado anteriormente, los circuitos dopaminérgicos se pueden dividir en: nigroestriado, mesolímbico-mesocortical y tuberohipofisario; como se aprecia en la **figura 12**.



**Figura 12.** Principales vías dopaminérgicas en el cerebro. Las neuronas de la vía dopaminérgica nigroestriatal presentan los cuerpos celulares en la substantia nigra pars compacta (A9), en el cerebro medio y proyectan sus axones hacia el cuerpo estriado. El sistema mesocorticolímbico posee los cuerpos celulares en el área tegmental ventral (A10) y proyecta hacia el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio, la corteza prefrontal y corteza entorrinal, la amígdala, entre otros. La vía más corta (A12) se origina en el núcleo arcuato del hipotálamo e inerva la hipófisis a través de la circulación portal. Imagen tomada del departamento de farmacología clínica de la Universidad del Sur de Australia.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 Receptores de la Dopamina

En los años 80 se propuso que había dos tipos de receptores dopaminérgicos que diferían en sus propiedades farmacológicas y bioquímicas, a los que se les denominó D1 y D2 (Dale, 2000). Posteriormente se han clonado hasta 5 receptores (D1-D5), actualmente clasificados en base a sus características moleculares en dos subfamilias, los cuales se denominaron siguiendo con la nomenclatura de los primeros dos receptores identificados, teniendo entonces la subfamilia D1 que incluye los receptores D1 y D5, y la subfamilia D2 con los receptores D2, D3 y D4, son codificados en los seres humanos por los genes *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* y *DRD5*, respectivamente (Dale, 2000).

Todos los receptores dopaminérgicos pertenecen a la súper familia de receptores acoplados a proteína G, con un extremo extracelular amino terminal, siete dominios transmembrana y un extremo intracelular carboxi terminal (González, 2013).

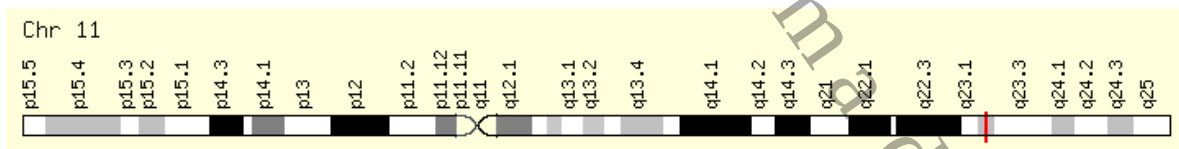
La acción de la dopamina sobre las células blanco depende del tipo de receptor presente en ellas. La localización de los receptores dopaminérgicos puede ser presináptica o postsináptica, A nivel cerebral, salvo excepciones, los receptores de la subfamilia D1 predominan sobre los de la D2, y dentro de la subfamilia D1/D5, los D1 son los más abundantes. (Bahena-Trujillo et al., 2000).

En este sentido, los receptores D1 y D5 por medio de proteínas G del tipo Gs, activan la enzima adenil ciclasa (AC) que a su vez se encarga de convertir el ATP en AMP cíclico (cAMP). En cambio, los receptores D2, D3 y D4 actúan inhibiendo la AC por medio de proteínas Gi. Los receptores de la subfamilia D2 activan también a los canales de K<sup>+</sup> operados por receptores y estimulan a la fosfolipasa C (PLC). Se propone que mediante las subunidades  $\beta\gamma$  liberadas a partir de la proteína Gi activada, para convertir al bifosfato de fosfatidilinositol (PIP<sub>2</sub>) en trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG), con modulación secundaria del Ca<sup>2+</sup> y las proteinquinasas (Bannon et al., 2001).

El interés de la dopamina como un neurotransmisor se debe a la evidencia de la alteración de los sistemas dopaminérgicos en pacientes con intento de suicidio así como en varios trastornos de conducta y enfermedades como el Parkinson (Moreno et al., 2005).

### 3.2 Gen DRD2

El gen *DRD2* (receptor de dopamina subtipo D2) se encuentra localizado en el cromosoma 11 del brazo largo (q) dentro de la sub-banda 2, banda 3, región 2 (locus, 11q23.2) (OMIM #126450; <http://www.omim.org/entry/126450>). Se organiza en 8 exones y 7 intrones, hasta el momento se conocen al menos 514 polimorfismos para este gen ([snpper.chip.org/bio/show.gene/25132](http://snpper.chip.org/bio/show.gene/25132)) (**Figura 13**). *DRD2* codifica dos isoformas del subtipo D2, D2S (corto) y D2L (largo) (Di Giorgio et al., 2014). D2L son receptores que median principalmente la señalización post-sináptica, mientras que los receptores D2S sirven principalmente como auto-receptores en las neuronas pre-sinápticas (Usiello et al., 2000) a pesar de que también se encuentran en las neuronas post-sinápticas (Centonze et al., 2004).



**Figura 13. Localización en el cromosoma.** Fuente: GeneCards.

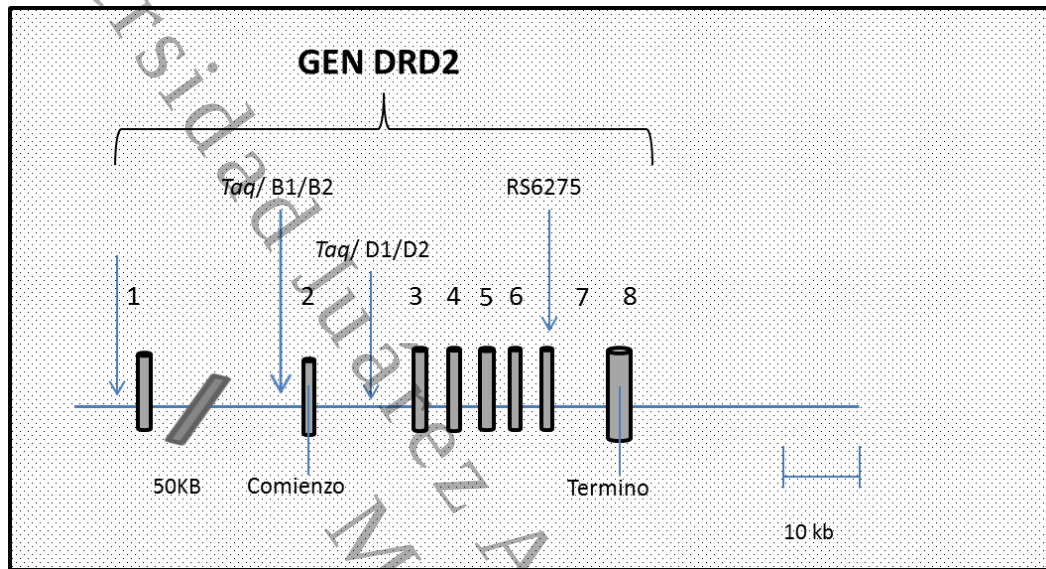
### **3.3 Gen DRD2 y enfermedades psiquiátricas**

Los polimorfismos de este gen se han asociado con muchas enfermedades como la esquizofrenia (Cohen et al., 2015; Miura et al., 2015; Zhang et al., 2010). Así mismo, un estudio reciente utilizando la técnica de Tamizaje Amplio del Genoma, encontró que el gen DRD2 en especial el polimorfismo rs2514218 está asociado a la esquizofrenia. Por otro lado, otra de las enfermedades psiquiátricas asociadas entre el gen DRD2 es el trastorno bipolar (Hu et al., 2015), trastorno obsesivo compulsivo (Zainal et al., 2015) y depresión (He et al., 2013).

### **3.4 DRD2, rs6275 y enfermedades psiquiátricas**

En la literatura científica existe evidencia que asocia de manera particular a la variante polimórfica C939T y otras enfermedades psiquiátricas. Este es un polimorfismo de nucleótido simple en el gen DRD2, identificado con el numero rs6275, registrado en la base de datos de una variación genética corta (dbSNP). En población China, se analizó una muestra de 421 pacientes con esquizofrenia y 404 controles. Sin embargo, no se observó una asociación entre rs6275 y esquizofrenia (Fan et al., 2010). No obstante, en población asiática es marcada la asociación entre el polimorfismo rs6275 y la esquizofrenia (Gupta et al., 2009).

Por lo que se sugiere, que el estudio del gen DRD2 y sus polimorfismos incluidos el rs6275, deben ser considerados en más estudios que permitan evaluar su papel en las enfermedades complejas como la esquizofrenia. **Figura 14.**



**Figura 14. Organización del gen DRD2 y el polimorfismo rs6275.** Fuente: Adaptada de la web: <https://learninggenes.wordpress.com/learninggthrurewardsanddopamine/>.

### 3.5 DRD2 y suicidio.

En la última década únicamente dos estudios han evaluado la asociación entre el gen DRD2 y el suicidio. El primero de ellos fue realizado en la población asiática contaron con 120 casos y 123 controles, en este estudio los autores analizaron el polimorfismo Ins-141C y encontraron una asociación positiva entre la inserción Ins-141C (Suda et al., 2009). De manera interesante, otro estudio realizado en población caucásica en 209 casos y 523 controles, descubrieron que la asociación está en la Del-141C (Johann et al., 2005).



#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente trabajo pretende responder la siguiente pregunta, ¿Existe asociación genética entre el polimorfismo rs6275 del gen del receptor dopaminérgico 2 (DRD2) y el intento de suicidio en pacientes originarios del municipio de Comalcalco, Tabasco?

Estadísticas publicadas por la Organización Mundial de la Salud, el suicidio se encuentra entre las diez primeras causas de muerte, al año mueren en el mundo alrededor de un millón de personas y 1,8% del total de fallecimientos son por este motivo (Benjet et al., 2004). Los datos de suicidio entre los jóvenes son muy preocupantes, entre los 15 y 24 años se establece entre la segunda y tercera causa de muerte, igual para ambos sexos (Bertolete & Fleischmann, 2005). El problema es de gran magnitud si se tiene en cuenta que por cada suicidio consumado existen al menos 20 intentos. Las tasas de suicidio, aunque varían considerablemente entre países, han aumentado aproximadamente en un 60% en los últimos 50 años, en contexto México no es la excepción, en nuestro país, el suicidio es una de las cinco principales causas de muerte hasta los 34 años de edad, y la tercera entre los 15 y 24 años (Nock et al., 2013). Los antecedentes de intentos previos de suicidio predicen de manera considerable intentos subsecuentes y el suicidio consumado (Vega-Piñeiro et al., 2002). En estudios previos se ha encontrado que entre 2.5 y 4.3% de la población nacional ha presentado un intento de suicidio alguna vez en su vida (González- Forteza et al., 2013). El suicidio incluyendo todas sus variantes ha aumentado notablemente en el estado de Tabasco; datos estadísticos publicados por el INEGI en el 2010 documentan que Tabasco ocupó el sexto lugar a nivel nacional en suicidios consumados (Pérez- Amezcua et al., 2010). La literatura lo menciona como el principal estado de la República donde más jóvenes están intentando suicidarse. Sin embargo dicho aumento no puede ser explicado solamente por factores ambientales, este trabajo pretende explorar a detalle el papel de la vía dopaminérgica en asociación al intento suicida.

## 5. JUSTIFICACIÓN

Los metabolitos de la dopamina, se han medido en pacientes deprimidos que han intentado suicidarse y en sujetos de comparación. Investigaciones anteriores han documentado que los pacientes con intento de suicidio presentan disminución de los metabolitos a dopamina (Andrade et al., 2014). Esto fortalece la evidencia que genes dopaminérgicos pueden participar en la etiología de este comportamiento.

Dentro de los genes más estudiados destacan los relacionados con los receptores a dopamina. Se encuentran asociados con la etiopatogenia de diversos padecimientos psiquiátricos, como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, el trastorno bipolar, la depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad entre otros. Por esta razón algunos receptores han sido identificados como blancos terapéuticos para el tratamiento de estas enfermedades (Abi-Dargham, 2004).

Uno de los genes propuestos como genes asociados con el intento de suicidio es el gen DRD2. Un polimorfismo considerado como candidato es el rs6275. Este se caracteriza por el cambio de una citosina por una timina en la posición 1087, sin embargo, no causa cambios en el aminoácido Histidina en la posición 284 de la proteína. El gen DRD2 se observa asociado positivamente al intento de suicidio en pacientes con alcoholismo (Gómez et al., 2002), estos resultados se replicaron en población japonesa (Suda et al., 2009).

Finalmente, es importante mencionar que los receptores periféricos de dopamina pueden servir como marcadores de representación para los cambios que se producen en el sistema nervioso central asociado a diversos trastornos entre ellos el intento de suicidio. Sin embargo, al momento no existe ningún estudio en la población mexicana que asocie los genes de los receptores dopaminérgicos con el intento de suicidio o que incorpore el análisis de las características clínicas y sus comorbilidades.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general.**

Analizar la asociación genética entre el polimorfismo rs6275 del gen del receptor dopaminérgico 2 (DRD2) y el intento de suicidio en pacientes del municipio de Comalcalco, Tabasco.

### **6.2 Objetivos específicos.**

- Analizar si el alelo C del polimorfismo rs6275 del gen del receptor DRD2 está más presente en casos que en controles.
- Asociar las características biológicas (edad, sexo) y sociodemográficas (escolaridad, nivel socioeconómico, ocupación, estado civil) de los pacientes con intento de suicidio y la presencia del alelo C del polimorfismo rs6275 del gen del receptor DRD2 en comparación con los modelos de herencia.
- Asociar el consumo de alcohol y la presencia del alelo C del polimorfismo rs6275 del gen del receptor DRD2 para el intento de suicidio, con los modelos de herencia.

## 7. HIPÓTESIS

Si el gen del receptor de dopamina subtipo 2 está asociado con el intento de suicidio entonces, la frecuencia del alelo menor será mayor en pacientes con intento de suicidio en comparación con el grupo control.

## **8. METODOLOGÍA**

### **8.1 Diseño del estudio**

Estudio de casos y controles en pacientes con intento de suicidio, a partir de una variable polimórfica, como un predisponente a este comportamiento.

### **8.2 Universo**

El estudio se encuentra integrado, primero, por el total de pacientes con intento de suicidios registrados en la consulta externa, y segundo por aquellos individuos hospitalizados en el Departamento de Psiquiatría en el Hospital General de Comalcalco, Tabasco, “Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal” de la Secretaria de Salud (n=400), durante el periodo febrero 2013- agosto 2014.

### **8.3 Muestra**

El grupo de estudio consistió en un total de 111 pacientes con intento de suicidio (sin relación familiar entre ellos), y 77 individuos del grupo control, fueron tomados aleatoriamente a conveniencia del total de la población, debido a que no todos cumplieron con los criterios de inclusión. Los grupos fueron no pareados. Los pacientes que aceptaron participar, fueron captados en el Hospital General de Comalcalco “Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal”. Siendo todos de nacionalidad mexicana, y nativos del municipio de Comalcalco, Tabasco.

### **8.3.1 Pacientes**

Los pacientes con intento de suicidio fueron reclutados entre los pacientes de consulta externa y todos los sujetos hospitalizados por el Departamento de Psiquiatría en el Hospital General de Comalcalco “Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal” de la Secretaría de Salud. El estudio comprendió a 400 pacientes con intento de suicidio y que en la exclusión del estudio tan solo se evaluaron a 111 pacientes.

### **8.3.2 Voluntarios sanos**

Los voluntarios sanos, se captaron y se evaluaron por un médico especialista en psiquiatría entre los miembros del equipo de investigación; se examinaron y, en consecuencia fueron considerados como grupo control para el presente estudio. Este grupo control consistió en 77 sujetos sin antecedentes de suicidio y todos de origen tabasqueño.

### **8.4 Variables**

Las variables analizadas en el estudio son de tipo dependiente y determinísticas, tomando como variables las características biológicas: el sexo y la edad, características sociodemográficas: escolaridad, nivel socioeconómico, ocupación y estado civil, como comorbilidad: el consumo de alcohol, y variables cuantitativas como: intento de suicidio, muestra sanguínea y extracción de ADN.

## 8.5. Operacionalización de las variables.

| Variable             | Tipo         | Operacionalización                                                                                                                                                    | Tipo de escala | Nivel de medición                                                                   |
|----------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Edad                 | Cuantitativa | Tiempo de existencia desde el nacimiento.                                                                                                                             | Ordinal        | Años                                                                                |
| Sexo                 | Cualitativa  | Condición biológica que distingue a un hombre y a una mujer.                                                                                                          | Nominal        | Hombre<br>Mujer                                                                     |
| Escolaridad          | Cualitativa  | Periodo de tiempo que dura la estancia de un individuo en una institución educativa.                                                                                  | Ordinal        | Primaria<br>Secundaria<br>Preparatoria<br>Educación superior                        |
| Nivel socioeconómico | Cualitativa  | Medida total económica de un individuo, basada en sus ingresos.                                                                                                       | Ordinal        | Alto<br>Medio<br>Bajo                                                               |
| Ocupación            | Cualitativa  | Labor que desempeña un individuo durante un lapso de tiempo.                                                                                                          | Nominal        | Ninguna<br>Hogar<br>Estudiante<br>Empleado medio tiempo<br>Empleado tiempo completo |
| Estado civil         | Cualitativa  | Condición particular de un individuo en lo concerniente a sus vínculos personales con individuos de diferente sexo o de su mismo sexo, son reconocidos jurídicamente. | Nominal        | Casado<br>Soltero<br>Unión libre<br>Viudo                                           |
| Consumo de alcohol   | Dicotómica   | Voluntad propia de consumir bebida alcohólica.                                                                                                                        | Ordinal        | Entrevista clínica directa                                                          |
| Intento de suicidio  | Cuantitativa | Secuencia de comportamientos iniciada por el propio individuo, quien en el momento de iniciarlos espera que el conjunto de acciones llevará a su propia muerte.       | Ordinal        | Número de intentos de suicidio                                                      |
| Muestra sanguínea    | Cuantitativa | Volumen de sangre venosa extraída a través de punción venosa a un organismo, con propósito de detectar posibles desequilibrios en su homeostasis.                     | Ordinal        | Mililitros                                                                          |
| Extracción de ADN    | Cuantitativa | Procedimiento de laboratorio que tiene por objetivo a partir de una muestra sanguínea, aislar y purificar el ADN, de determinado organismo.                           | Ordinal        | Nanogramos, ng/ul                                                                   |

## **8.6. Recolección de datos y/o información**

### **8.6.1 Evaluación del intento de suicidio.**

Los pacientes y controles fueron entrevistados por un médico especialista en psiquiatría, aplicando una encuesta clínica de formato estructurado para establecer los diagnósticos psiquiátricos, en la cual se incluyó las características de la conducta y el intento de suicidio.

### **8.6.2 Información sociodemográfica.**

Se obtuvieron los datos sociodemográficos (escolaridad, nivel socioeconómico y ocupación) de los pacientes reclutados en el estudio, a través de la información proporcionada por los mismos individuos.

## **8.7 Procesamiento y análisis de datos.**

### **8.7.1 Obtención de la muestra sanguínea.**

La muestra sanguínea fue extraída de los pacientes con intento de suicidio (casos), que acudieron al Hospital General de Comalcalco “Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal a consulta externa y de los sujetos hospitalizados por el Departamento de Psiquiatría, y sujetos sanos (controles) sin historia familiar de intento de suicidio y/o trastorno depresivo, obteniendo la muestra de sangre periférica (4 ml), por punción endovenosa empleando tubos Becton-Dickinson Vacutainer® con anticoagulante (EDTA al 0.5%, pH=7.6). Las muestras se almacenaron en congelación a -20° C hasta la extracción de ADN. El almacenamiento fue en proporción al tiempo de la obtención y el tiempo de la extracción. La obtención de la muestra sanguínea se realizó en las instalaciones del hospital posterior a la firma del consentimiento informado.



### 8.7.2 Extracción de ADN.

La extracción de ADN genómico se realizó de sangre total, por medio de un kit de extracción: Wizard Genomic DNA Purification Kit marca Promega modelo A1620, se obtuvo 4 ml de muestra sanguínea en tubos de BD Vacutainer® con EDTA-K2 al 0.5% por punción endovenosa. Se vertió en un tubo cónico de 15 ml, el BD Vacutainer® se lavó con 3 ml de solución de lisis, se adicionaron 3 ml más de solución de lisis al tubo cónico de 15 ml, para llevar el tubo a 9 ml, posteriormente se incubó a temperatura ambiente por espacio de 10 minutos, se centrifugó a 3500 rpm por 10 minutos, se decantó el sobrenadante, se adicionaron 5 ml de solución de lisis, y se agitó por inversión, hasta desaparecer grumos, se continuó llevando la muestra al vortex donde se agitó por 30 segundos hasta desprender la capa, se adicionó 3 ml de lisis de núcleos, y se incubó por 24 horas, al día siguiente, se adicionó 1.2 ml de precipitado de proteínas, se agitó en el vortex por 3 minutos, se centrifugó la muestra a 3500 rpm por 10 minutos, se continuo nuevamente con el vortex por 1 minuto, se centrifuga a 3500 rpm durante 15 minutos, se decantó de un golpe y se transfirió el sobrenadante a un tubo cónico limpio y se le adicionó 2.5 ml de isopropanol frío, para mantener la estabilidad del ADN y se agitó por inversión hasta visualizar la hebra de ADN genómico, continuamos con centrifugación a 3500 rpm por 15 minutos, se decantó el sobrenadante de isopropanol frío, adicionamos 2 ml de etanol frío al 70% y se dejó secar a temperatura ambiente de 10 a 20 minutos, adicionamos 200 µl de solución de suspensión de DNA, sin tocar las paredes del tubo, y se almacenó a 4° C por 24 horas, posterior se observó que el DNA genómico se encontraba soluble, se vorteo lentamente y se centrifugó a 2000 rpm por 1 minuto con el propósito de bajar todo el DNA del tubo, se transfirió el DNA genómico a un tubo de espperdorf de 1.5 ml y se almacenó a 4°C. (Proceso de obtención de la muestra sanguínea y extracción de ADN se muestra en ANEXO 1). Este procedimiento se realizó en la unidad de servicios del Instituto Nacional Medicina Genómica.

### **8.7.3 Cuantificación y diluciones de ADN.**

Posterior a la extracción de ADN, se determinó la cantidad y calidad del mismo, se homogeneizó las muestras de ADN, en el vortex por 10 segundos y se centrifugó cada una en la centrifuga 5415 C eppendorf por 30 segundos.

Se pipetió de 0.5-2  $\mu$ L de muestra de ADN en el espectrofotómetro de micro-volúmenes, marca Thermo Scientific, modelo NanoDrop 2000 UV-Vis, sitio donde se valoró la calidad y cantidad del ADN obtenido durante el proceso de extracción y purificación del ADN, posteriormente se realizaron las diluciones de las muestras, con las concentraciones de ADN. (Proceso de cuantificación y dilución de ADN se muestra en el ANEXO 2).

Se determinó la cantidad de DNA en cada uno de los sujetos. La concentración promedio fue de 580 ng/ $\mu$ L. Por su parte la calidad de las muestras en base a su absorbancia con longitud de onda de 260/280 nanómetros (nm) en promedio fue de 1.81.

### **8.7.4 Genotipificación.**

Los genotipos en el gen DRD2 se determinaron mediante la discriminación alélica del polimorfismo rs6275, utilizando sondas TaqMan® de Applied Biosystems. La amplificación por PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real se realizó con 10 ng de ADN genómico, utilizando TaqMan® Genotyping Master Mix, con concentraciones de 1X en 900 nm para cada cebador (primer) sentido y anti sentido; y 250 nm de la sonda específica (Fluorocromos, VIC®/FAM™) con un volumen final de reacción de 8  $\mu$ L en cada pozo; debido a que el DNA se manipuló seco en las placas, y se adicionó 3.0  $\mu$ L más de agua libre de nucleasas, la intensidad de la fluorescencia fue medida en el equipo de Applied Biosystems® 7900HT Fast Real-Time PCR System.

Las condiciones de amplificación fueron: 1 ciclo de 95 °C por 15 minutos, posteriormente 45 ciclos a 95 °C por 15 segundos y 45 ciclos a 60 °C por 1 minuto. Los genotipos fueron discriminados utilizando el algoritmo suministrado por el fabricante y software ABI PRISM® 7900HT Sequence Detection System (acrónimo, SDS), versión 2.4.1. Este procedimiento fue elaborado en el Laboratorio de las Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del Instituto Nacional Medicina Genómica (INMEGEN). La genotipificación se realizó durante enero-febrero 2015. Previo a la genotipificación la muestra permaneció en almacenamiento a 4°C.

#### **8.7.5 Análisis Estadístico.**

El equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) se midió utilizando la prueba para la desviación de la población en pruebas de asociación. Para medir el equilibrio de HW, se utilizó el software Finneti libre en <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

El HW, es un modelo teórico que ilustra gráficamente las frecuencias de genotipo en una población, su objetivo es representar la distribución de las tres frecuencias de genotipo en relación el uno al otro (Graffelman & Morales, 2008).

La línea curva en el diagrama (la parábola de HW), representa el punto en el que los alelos están en un estado de equilibrio. Se fundamenta en las siguientes hipótesis: 1) todos los individuos tienen la misma probabilidad de aparearse y el apareamiento es al azar, 2) la población es suficientemente grande, 3) la población no está sometida a migración, mutación o selección, 4) las frecuencias génicas y genotípicas se mantienen constantes de generación en generación (Graffelman & Morales, 2008). La prueba chi-cuadrada ( $\chi^2$ ) se usó para comparar las frecuencias genotípicas y alélicas de la población en estudio. Es necesario resaltar que esta prueba nos indica si existe o no una relación entre las variables (Batanero, 2001).

Para evaluar el efecto del polimorfismo sobre el intento de suicidio se probó acorde a cuatro modelos de herencia: *codominantes, dominante, recesivo y sobredominante*, los cuales se utilizan cuando se evalúa el efecto de la variación en un gen sobre un evento, o cuando no se conoce el genotipo de riesgo de enfermedad en una población específica, modelo dominante: una sola copia del alelo G es suficiente para modificar el riesgo y el ser portador de dos copias lo modifica en igual magnitud, es decir, que tanto los portadores del genotipo AG como los del GG tienen el mismo riesgo, modelo recesivo: hacen falta dos copias de la variante G para modificar el riesgo: los heterocigotos (AG) y los homocigotos del alelo de mayor frecuencia (AA) tienen el mismo riesgo, modelo codominante: cada genotipo proporciona un riesgo de enfermedad diferente, modelo sobredominante: los individuos homocigotos para el genotipo más frecuente (AA) y el genotipo variante (GG) tienen el mismo riesgo (Flores et al., 2012). Por último, la regresión logística multivariada en él estudio se usó para probar el riesgo de intento de suicidio entre los pacientes con el diagnóstico y los controles, en comparación con los genotipos, las características socio-demográficas y las variables clínicas implicadas en el análisis de datos.

El nivel de significancia se fijó en  $p = 0.05$  y se estableció el correspondiente intervalo de confianza (IC) en un 95%.

## **8.8 Criterios de inclusión.**

Los criterios de inclusión para la aprobación del presente estudio fueron:

- Pacientes con intento de suicidio reciente (2 meses atrás), con valoración por un especialista en psiquiatría.
- Pacientes entre 18 y 60 años de edad.
- Sin distinción de sexo.
- Pacientes nacidos en el municipio de Comalcalco.
- Aceptación voluntaria de los pacientes y consentimiento informado para su participación en este estudio.

### **8.8.1 Criterios de exclusión.**

Los pacientes excluidos del presente estudio fueron:

- Cualquier persona que presentó esquizofrenia, síntomas psicóticos, ó demencia (pacientes comórbidos).
- Pacientes nacidos fuera del municipio de Comalcalco.
- Pacientes que no aprobaron las condiciones del consentimiento informado.
- Quienes rechazaron la toma de muestra sanguínea.

### **8.9. Consideraciones éticas y legales**

Este estudio fue aprobado por el comité de investigación y bioética del Hospital General de Comalcalco “Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal” de la Secretaria de Salud. Todos los pacientes firmaron una hoja de consentimiento informado, para obtener su autorización como participantes en la investigación, después de una explicación verbal en la que se exhibió el proyecto, se resolvieron sus dudas, y se estableció un código de confidencialidad de los resultados y datos de los investigadores. Una vez cumplidos los requisitos éticos y académicos se comenzó el reclutamiento de los pacientes al estudio. (El consentimiento informado se muestra en el ANEXO 3).

## 9. RESULTADOS

### 9.1 Descripción de la muestra.

El total de la muestra con intento de suicidio fue de 111 pacientes (33 hombres y 78 mujeres). La edad promedio fue de 28.83 años  $\pm$  9.98. Además, el grupo control, lo conformaron 77 sujetos (18 hombres y 59 mujeres). Los cuales tenían una edad promedio de 39.35  $\pm$  13.56. **Tabla 2.**

Tabla 2. Número de pacientes incluidos en el estudio acorde a los casos y controles.

|        | Casos n (%) | Controles n (%) |
|--------|-------------|-----------------|
| Hombre | 33 (64.7)   | 18 (35.3)       |
| Mujer  | 78 (57.0)   | 59 (43.0)       |

### 9.2 Características sociodemográficas del grupo de casos y controles

Las principales características sociodemográficas que se obtuvieron en el grupo de casos fueron las siguientes: El estado civil que se observó con mayor frecuencia fue el estar soltero con un 52.3%, por su parte, el 45% dijo estar casado. El nivel socioeconómico que predominó fue el nivel medio con 55%, seguido del nivel bajo con 43.2%, finalmente el 1.8% fue representado por el nivel alto. En cuanto al nivel educativo el 25% terminó la educación secundaria, mientras que un 12% terminó la educación primaria, y finalmente 11.16% terminó la educación media superior. El resto de los participantes muestran una dispersión en los años de escolaridad. Del total de sujetos, el 38.7% se dedican al hogar, el 22.5% no presentó alguna ocupación, mientras que el 16.2% son estudiantes. En relación al consumo de alcohol, el 40.5% lo ha consumido durante su vida.

Dentro del grupo control el estado civil con mayor frecuencia fue el soltero (55.8%), seguido por casado/unión libre con el 35.1%. El resto fue compuesto por sujetos viudos y divorciados (9.1%). En cuanto al nivel educativo se observó que el 20% de la muestra terminó sus estudios a nivel secundaria (32%), seguido por educación preparatoria (16%). Mientras que únicamente el 1.3% termino sus estudios universitarios. El resto de la población presenta menor escolaridad a nivel primaria. Ver **tabla 3**.

**Tabla 3. Características sociodemográficas y presencia de consumo de alcohol de los pacientes con intento de suicidio y controles en población tabasqueña en estudio.**

| Característica              | Casos | %    | Controles | %    | X²    | Valor de p= |
|-----------------------------|-------|------|-----------|------|-------|-------------|
| Estado Civil                |       |      |           |      |       |             |
| Solteros                    | 58    | 52.3 | 43        | 55.8 | 5.11  | 0.16        |
| Casado/Unión libre          | 50    | 45.0 | 27        | 35.1 |       |             |
| Separado/Divorciado         | 1     | 0.9  | 1         | 1.3  |       |             |
| Viudos                      | 2     | 1.8  | 6         | 7.8  |       |             |
| Nivel Socioeconómico        |       |      |           |      |       |             |
| Alto                        | 2     | 1.8  | 2         | 2.6  | 4.20  | 0.12        |
| Medio                       | 61    | 55.0 | 53        | 68.8 |       |             |
| Bajo                        | 48    | 43.2 | 22        | 28.6 |       |             |
| Ocupación                   |       |      |           |      |       |             |
| Desempleado                 | 25    | 22.5 | 0         | 0    | 31.16 | <0.001      |
| Labores del hogar           | 43    | 38.7 | 45        | 58.4 |       |             |
| Estudiante                  | 18    | 16.2 | 9         | 11.7 |       |             |
| Empleo medio tiempo         | 13    | 11.7 | 3         | 3.9  |       |             |
| Empleo tiempo completo      | 12    | 10.8 | 20        | 26   |       |             |
| Uso de sustancias (alcohol) |       |      |           |      |       |             |
| Si                          | 45    | 40.5 | 12        | 15.6 | 13.40 | <0.001      |
| No                          | 66    | 59.5 | 65        | 84.4 |       |             |

X<sup>2</sup>: Chi cuadrada

Valor de p: Valor de probabilidad para la prueba de hipótesis (Nivel de significancia p < 0.05).



#### 9.4 Genotipificación del polimorfismo rs6275

Se genotipó el polimorfismo rs6275 del gen DRD2, para el grupo control y el grupo de estudio. Un ejemplo de la gráfica de discriminación alélica es presentada en la **figura 15**. La finalidad de un esquema de este tipo es construir los genotipos de los sujetos que se evalúan en la investigación de acuerdo al polimorfismo que caracteriza a las pares de bases en estudio (Williamson, B. Applied Biosistem, Framingham).

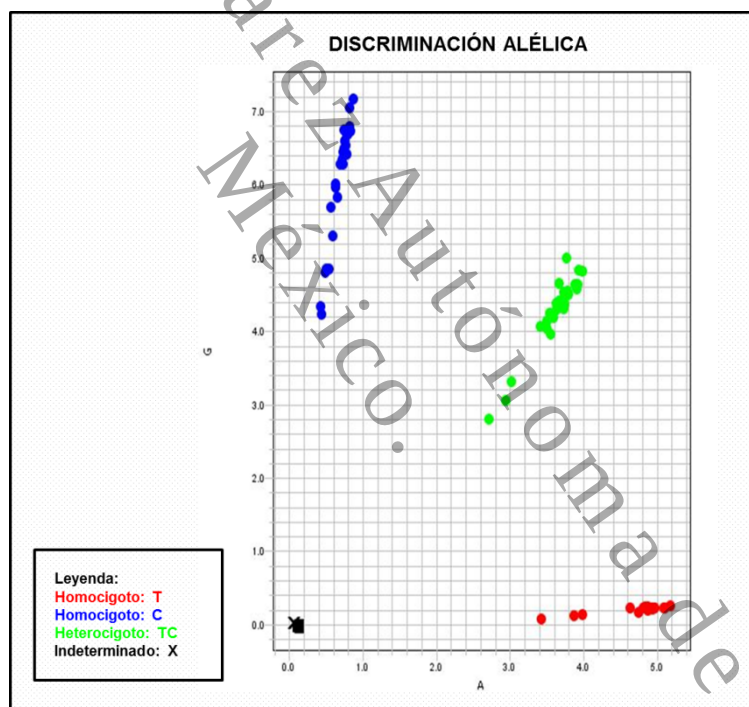


Figura 15. Gráfica de discriminación alélica del polimorfismo rs6275.

## 9.5 Equilibrio de Hardy-Weinberg

Al analizar la variabilidad genética, se observó que el grupo de casos está dentro del equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p=0.64$ ), mientras en el grupo de controles se observó fuera del equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p=0.01$ ). Figura 16. Sin embargo, al analizar a todos los sujetos incluidos en el estudio, la muestra si se observó dentro del equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p=0.05$ ).

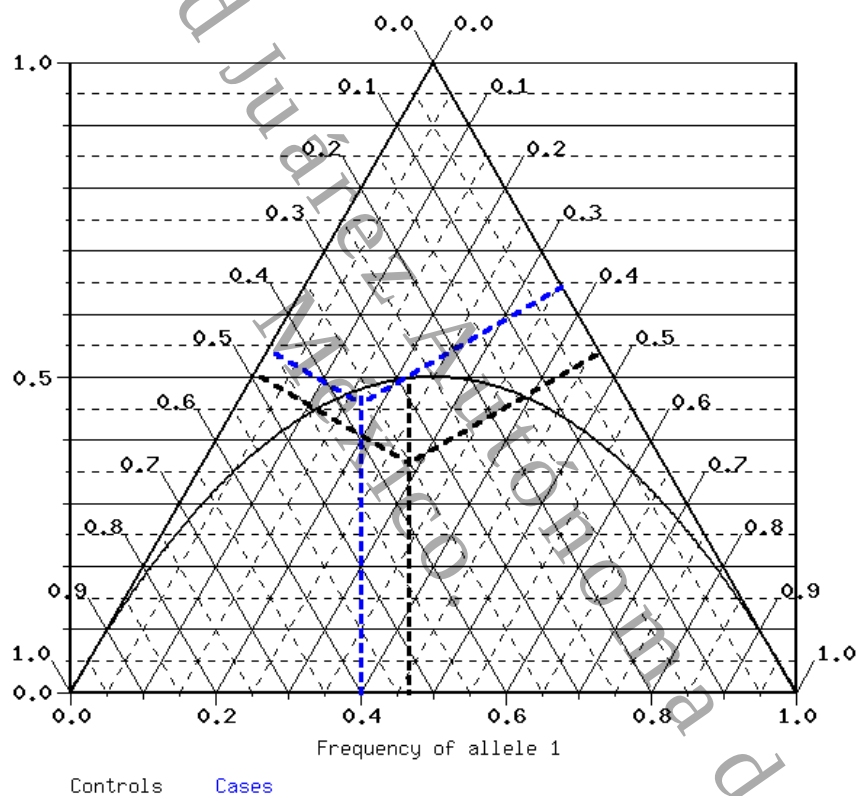


Figura 16. Diagrama con la parábola del equilibrio de Hardy-Weinberg en población Tabasqueña.

## 9.6. Estudio de asociación genética.

Para cumplir el objetivo 1, se analizó la asociación del alelo C del polimorfismo rs6275 del gen DRD2 en sujetos con intento de suicidio en una población tabasqueña. Así como las frecuencias genotípicas y alélicas por género. La **tabla 4** muestra la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas para casos y controles. No se observaron diferencias estadísticamente significativas por genotipos ( $X^2=3.77$ ,  $gl=2$ ,  $p=0.15$ ), ni por alelos ( $X^2=1.64$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.19$ ).

**Tabla 4.** Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs6275 del gen DRD2 de pacientes con intento de suicidio y controles en población tabasqueña.

| Genotipos     | Sujetos<br>Controles<br>n (%) | Sujetos con<br>intento de<br>suicidio n (%) | $X^2$ | gl | Valor<br>de<br>p= | OR   | IC 95%    |
|---------------|-------------------------------|---------------------------------------------|-------|----|-------------------|------|-----------|
| TT            | 22 (28.6)                     | 19 (17.1)                                   | 3.77  | 2  | 0.15              |      |           |
| CT            | 28 (36.4)                     | 51 (46%)                                    |       |    |                   |      |           |
| CC            | 27 (35.1)                     | 41 (36.9)                                   |       |    |                   |      |           |
|               | 77                            | 111                                         |       |    |                   |      |           |
| <b>Alelos</b> |                               |                                             |       |    |                   |      |           |
| T             | 72 (46.8)                     | 89 (40.0)                                   | 1.64  | 1  | 0.19              | 1.32 | 0.86-1.98 |
| C             | 82 (53.2)                     | 133 (60.0)                                  |       |    |                   |      |           |
|               | 154                           | 222                                         |       |    |                   |      |           |

$X^2$ : Chi cuadrada

Gl: Grados de libertad

Valor de p: Valor de probabilidad para la prueba de hipótesis (Nivel de significancia  $p < 0.05$ )

OR: Razón de probabilidad

IC: Intervalo de confianza

Además, se probaron los modelos de herencia, codominante, dominante, recesivo y sobredominante para evaluar el papel del polimorfismo rs6275 y el intento de suicidio, sin embargo, en ningún modelo se observó asociación estadísticamente relevante (**Tabla 5**). Si bien, se observó una tendencia en el modelo recesivo.

Tabla 5. Análisis de riesgo en función al modelo de herencia en pacientes con intento de suicidio y sujetos sanos en consideración con el polimorfismo rs6275.

| Modelo                | Genotipo | Controles<br>n (%) | Casos<br>n (%) | OR   | IC 95%    | Valor<br>de p= |
|-----------------------|----------|--------------------|----------------|------|-----------|----------------|
| <b>Codominante</b>    | CC       | 27 (35.1)          | 41 (36.9)      | 1    |           | 0.15           |
|                       | CT       | 28 (36.4)          | 51 (46.0)      | 0.83 | 0.43-1.63 |                |
|                       | TT       | 22 (28.6)          | 19 (17.1)      | 1.76 | 0.80-3.85 |                |
| <b>Dominante</b>      | CC       | 27 (35.1)          | 41 (36.9)      | 1    |           | 0.79           |
|                       | CT-TT    | 50 (64.9)          | 70 (63.1)      | 1.08 | 0.59-1.99 |                |
| <b>Recesivo</b>       | CC-CT    | 55 (71.4)          | 92 (82.9)      | 1    |           | 0.06           |
|                       | TT       | 22 (28.6)          | 19 (17.1)      | 1.94 | 0.96-3.90 |                |
| <b>Sobredominante</b> | CC-TT    | 49 (63.6)          | 60 (54.0)      | 1    |           | 0.19           |
|                       | CT       | 28 (36.4)          | 51 (46.0)      | 0.67 | 0.37-1.22 |                |

OR: Razón de probabilidad

IC: Intervalo de confianza

Valor de p: Valor de probabilidad para la prueba de hipótesis (Nivel de significancia  $p < 0.05$ )

## 9.7 Asociación de características biológicas y sociodemográficas.

Para cumplir con el objetivo 2, se analizaron las características biológicas (edad, sexo) y sociodemográficas (escolaridad, nivel socioeconómico, ocupación, estado civil) de los pacientes con intento de suicidio y la presencia del alelo C del gen DRD2 del polimorfismo rs6275 en comparación con los modelos de herencia. Se observó que la edad es un factor de riesgo para el intento de suicidio en la población en estudio. El tener menor edad se asocia con el intento de suicidio. **Ver tabla 6.**

Tabla 6. Asociación entre el polimorfismo rs6275, las características biológicas y sociodemográficas utilizando el modelo de herencia codominante en casos y controles en estudio.

| Característica       | $\beta$      | ES $\beta$  | OR          | IC 95%           | Valor de p=     |
|----------------------|--------------|-------------|-------------|------------------|-----------------|
| Genotipos            |              |             |             |                  |                 |
| CC                   |              |             | 1           |                  |                 |
| CT                   | -0.03        | 0.42        | 1.03        | 0.44-2.39        | 0.93            |
| TT                   | -0.62        | 0.50        | 1.86        | 0.68-5.03        | 0.22            |
| Sexo                 | -0.33        | 0.41        | 1.40        | 0.62-3.1         | 0.41            |
| <b>Edad</b>          | <b>-0.10</b> | <b>0.01</b> | <b>1.11</b> | <b>1.07-1.14</b> | <b>&lt;0.01</b> |
| Escolaridad          | -0.05        | 0.040       | 1.05        | 0.97-1.13        | 0.19            |
| Nivel socioeconómico | 0.22         | 0.37        | 0.80        | 0.38-1.65        | 0.55            |
| Ocupación            | -0.25        | 0.14        | 1.29        | 0.96-1.72        | 0.08            |

OR: Razón de probabilidad

IC: Intervalo de confianza

Valor p: Valor de probabilidad para la prueba de hipótesis (Nivel de significancia  $p < 0.05$ )

## 9.8 Asociación de consumo de alcohol y el intento de suicidio.

Para cumplir el objetivo 3, de asociar el consumo de alcohol y la presencia del alelo C del polimorfismo rs6275 del gen DRD2 para el intento de suicidio, se observó que el consumo del alcohol es una comorbilidad presente asociada al intento de suicidio.

**Ver tabla 7.**

**Tabla 7. Asociación del consumo de alcohol y el polimorfismo rs6275 con el intento de suicidio usando el modelo de herencia codominante en casos y controles en estudio.**

| Comorbilidad       | $\beta$ | ES $\beta$ | OR   | 95% IC    | Valor de p |
|--------------------|---------|------------|------|-----------|------------|
| Genotipos          |         |            |      |           |            |
| ...CC              |         |            | 1    |           |            |
| ...CT              | 0.23    | 0.35       | 0.78 | 0.39-1.58 | 0.50       |
| ...TT              | -0.57   | 0.41       | 1.77 | 1.78-4.01 | 0.17       |
| Consumo de Alcohol | 1.33    | 0.37       | 3.79 | 1.82-7.89 | <0.001     |

OR: Razón de probabilidad

IC: Intervalo de confianza

Valor p: Valor de probabilidad para la prueba de hipótesis (Nivel de significancia  $p < 0.05$ )

Debido a que el consumo de alcohol se observó como un factor de riesgo para el intento de suicidio, se decidió analizar la presencia de características biológicas, sociodemográficas y el consumo de alcohol en un mismo modelo. Se observó que las dos características de riesgo –edad y consumo de alcohol- permanecen significativas después del ajuste estadístico. **Tabla 8.**

**Tabla 8. Asociación de riesgos en el polimorfismo rs6275 corregido por las variables en estudio, usando el modelo de herencia codominante en casos y controles.**

| Característica            | $\beta$      | ES $\beta$  | OR          | 95% IC            | Valor de p       |
|---------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------------|------------------|
| Genotipos                 |              |             |             |                   |                  |
| CC                        |              |             | 1           |                   |                  |
| CT                        | 0.11         | 0.44        | 0.89        | 0.37-2.14         | 0.80             |
| TT                        | -0.59        | 0.53        | 1.80        | 0.63-5.12         | 0.26             |
| Sexo                      | 0.32         | 0.47        | 0.72        | 0.28-1.85         | 0.50             |
| <b>Edad</b>               | <b>-0.10</b> | <b>0.01</b> | <b>1.11</b> | <b>1.07-1.15</b>  | <b>&lt;0.001</b> |
| Escolaridad               | -0.05        | 0.04        | 1.05        | 0.97-1.14         | 0.18             |
| Nivel socioeconómico      | 0.21         | 0.38        | 0.80        | 0.37-1.73         | 0.58             |
| Ocupación                 | -0.29        | 0.16        | 1.33        | 0.97-1.83         | 0.06             |
| <b>Consumo de alcohol</b> | <b>1.62</b>  | <b>0.50</b> | <b>5.07</b> | <b>1.86-13.76</b> | <b>0.001</b>     |

OR: Razón de probabilidad

IC: Intervalo de confianza

Valor p: Valor de probabilidad para la prueba de hipótesis (Nivel de significancia  $p < 0.05$ )

## 10. DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue, analizar la posible asociación genética entre el polimorfismo rs6275 del gen DRD2 y el intento de suicidio en pacientes originarios del municipio de Comalcalco, Tabasco. Para lo cual se consideró que el alelo C de polimorfismo rs6275 puede aumentar el riesgo de intento de suicidio en pacientes de origen Tabasqueño, sin embargo en nuestro estudio no se pudo comprobar la hipótesis planteada. A continuación se presenta el análisis estadístico y las características clínicas que se evaluaron en el estudio.

### 10.1 Equilibrio de Hardy-Weinberg.

El análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg en la población en estudio se observó que se encuentra dentro de los parámetros de equilibrio para el grupo de casos. Es decir, las frecuencias genotípicas en la población son constantes entre las generaciones. Teniendo como resultado evidencias de que la población analizada, puede ser considerada para evaluar la asociación entre el polimorfismo rs6275 del gen DRD2 y el intento de suicidio. Sin embargo, el grupo control se presentó fuera del equilibrio de Hardy-Weinberg. Esta desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg, no puede ser atribuida a errores en la genotipificación, dado que el 20% de las muestras de los controles fue genotipado por duplicado y los resultados concordaron en un 100%. Un exceso en la frecuencia del genotipo CC y disminución en genotipo CT pueden ser la razón de este desequilibrio de Hardy-Weinberg. Aunque la literatura menciona que en estudios de casos y controles, ambos grupos tienen como función representar a la población general, por lo tanto, la muestra debe estar en equilibrio de HW, mientras que el desequilibrio de HW sugiere una asociación no dado entre la mutación y la enfermedad sino por la frecuencia excesiva de un alelo en la población (Llorca et al., 2005).



Es importante mencionar, que se compararon las frecuencias genotípicas y alélicas entre nuestra población y el mapa de haplotipos para la población mexicana (HapMap). Las frecuencias de nuestro estudio siguen las mismas tendencias. Si bien en nuestra población el alelo C se observó en un 53.2% del grupo de controles contra un 70% del HapMap. ([http://diversity.inmegén.gob.mx/cgi-bin/gbrowse/hapmap\\_inmegén/](http://diversity.inmegén.gob.mx/cgi-bin/gbrowse/hapmap_inmegén/)).

## **10.2 Estudio de asociación casos y controles entre el polimorfismo rs6275 del gen DRD2**

En el presente estudio, al analizar la asociación del polimorfismo rs6275 entre casos y controles no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. Esta no asociación se observó al realizar el análisis por genotipos y por alelos. Esto podría deberse a un exceso del genotipo CT (46.0% en casos vs 36.4% en controles) en nuestra población. Lo mismo se observó, cuando se realizó un análisis por alelos.

Es importante mencionar que la literatura científica reporta dos estudios de asociación entre las variantes polimórficas del gen DRD2 y el intento de suicidio. Sin embargo, estos se estudiaron en el polimorfismo rs14799732 (Johann et al., 2005) y el polimorfismo rs1800497 (Suda et al., 2009). Es decir, los estudios previos realizaron su investigación en polimorfismos diferentes al nuestro. Si bien, los dos autores presentan una asociación entre los polimorfismos reportados y el intento de suicidio. Al analizar en nuestra población el polimorfismo rs6275 que es un polimorfismo sinónimo, es decir, que el cambio de base, no afecta la secuencia de la proteína, y como resultado no se presentó asociación. Sin embargo, en la búsqueda bibliográfica para identificar estudios que analicen la asociación entre el polimorfismo rs6275 y el intento de suicidio, no se encontraron estudios previos. Por lo que, este es el primer estudio que reporta no asociación por genotipos ni por alelos del polimorfismo rs6275 y el intento de suicidio. Esto, abre la posibilidad de analizar otros marcadores polimórficos como el rs14799732 y el rs1800497 en futuros estudios.

Para abundar, en nuestro estudio se realizó un análisis para conocer como el polimorfismo rs6275 puede influir en el riesgo para intento de suicidio. El riesgo se analizó mediante 4 modelos de herencia: codominante, dominante, recesivo y sobredominante. Se observó que el genotipo CT en modelo codominante (OR 0.83, IC 95% 0.43-1.63) y en el modelo sobredominante (OR: 0.67, IC 0.37-1.22), ofrecen una protección al desarrollo del intento de suicidio. Sin embargo, debe replicarse estos resultados considerando un mayor tamaño de la muestra.

### **10.3 Asociación de las características clínicas de los pacientes con intento de suicidio.**

Al analizar los genotipos de los pacientes con las características sociodemográficas y clínicas se observó que la edad es un factor de riesgo para el intento de suicidio (OR 1.11, IC 95% 1.07-1.14,  $p < 0.01$ ). Es importante mencionar que el análisis no muestra asociación entre la carga genética y el intento de suicidio. Sin embargo, al analizar todas las variables en estudio, la edad fue un factor de riesgo para el intento de suicidio. En contexto, la edad promedio de nuestro estudio es de 28.83 años. Es decir, la población que está intentando suicidarse es la población joven. Esto fue publicado previamente en estudios epidemiológicos que describen el comportamiento del suicidio en la población de Tabasco, México (Hernández-Alvarado et al., 2016). Al revisar la literatura se observó que cuando se evalúa el índice de años de vida perdidos por suicidio, el estado de Tabasco se encuentra en el primer lugar (Sánchez-Cervantes et al., 2015). Lo cual sugiere que el suicidio es cada vez más frecuente en los niños y adolescentes, incluso a nivel internacional en un estudio realizado en Singapur mostró que los jóvenes entre 10 y 24 años que no tienen empleo y con historia familiar de intentos de suicidio son más propensos a ser víctimas del suicidio (Loh et al., 2012).

#### **10.4 Asociación de consumo de alcohol y el intento de suicidio.**

Finalmente, cuando se analizaron los riesgos para intento de suicidio acorde a la presencia del alelo C del polimorfismo rs6275 del gen DRD2 y al consumo de alcohol como una comorbilidad, se observó que el consumir alcohol, aumenta 3.79 veces el riesgo de intento de suicidio en nuestra población en estudio. Nuestro resultado está acorde con lo publicado en la literatura, se menciona que el uso y abuso de alcohol es un factor que puede influir en el intento de suicidio (Ashrafioun et al., 2016; Branas et al., 2011; Smith et al., 2014).

Es importante señalar, que cuando al análisis se incluyeron todas las variables, dos características permanecen estadísticamente significativas: el consumo de alcohol y la edad. Esto sugiere que en la población en estudio, el consumo de alcohol y la edad pueden estar participando en el desarrollo de esta conducta.

## 11. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en nuestro estudio se establecen las siguientes conclusiones:

- El alelo C del polimorfismo rs6275 del gen DRD2 no está asociado al intento de suicidio en la población de Comalcalco, Tabasco.
- La edad es un factor de riesgo, para el intento de suicidio.
- El uso y abuso de alcohol es una comorbilidad que aumenta el riesgo para el intento de suicidio en la población de Comalcalco, Tabasco.

## 12. RECOMENDACIONES

La etiología del intento de suicidio es compleja. En este trabajo, no se observó una asociación entre el polimorfismo rs6275 del gen DRD2 y el intento de suicidio en la población de Comalcalco, sin embargo, es necesario, continuar con estudios que evalúen el papel de los genes en relación al intento de suicidio. Estos estudios, deben incluir, mayor tamaño de muestra. Esto permitirá medir el efecto del gen DRD2 en nuestra población. Otra, vertiente es considerar estudios dirigidos a entender los factores sociodemográficos y de comorbilidades asociados al intento de suicidio. Finalmente, se deben considerar la inclusión de estudios de asociación genética en pacientes con suicidio consumado.

### 13. REFERENCIAS

1. Abi-Dargham, A. (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(S1), S1-S5.
2. Amitai, M., & Apter, A. (2012). Social aspects of suicidal behavior and prevention in early life: a review. *Int J Environ Res Public Health*, 9(3), 985-994.
3. Andrade-Salazar J. A., Rodriguez-Romero A., & Campos Ramirez J. A. (2014). GABA, depresion y suicidio: Aspectos epigeneticos asociados. *Revista Internacional online ISSN1137-8492*, volumen 18, pp 113-118.
4. Antypa, N., Serretti, A., & Rujescu, D. (2013). Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 23(10), 1125-1142.
5. Ashrafioun, L., Kane, C., Stephens, B., Britton, P. C., & Conner, K. R. (2016). Suicide attempts among alcohol-dependent pain patients before and after an inpatient hospitalization. *Drug Alcohol Depend*, 163, 209-215. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.04.024
6. Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (5° Edición) Arlington, VA.:American Psychiatric publishing, pág. 801.
7. Bahena-Trujillo, R., Flores, G., Arias-Montaña, J. A., & de Puebla, P. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed*, 11(1), 39-60.
8. Bannon, M. J., Michelhaugh, S. K., Wang, J., & Sacchetti, P. (2001). The human dopamine transporter gene: gene organization, transcriptional regulation, and potential involvement in neuropsychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 11(6), 449-455.

9. Batanero, C. (2001). Didáctica Estadística. Universidad de Granada, pp 29.
10. Bella, M. E., Fernandez R. A., & Willington, J. M. (2010). Intento de suicidio en niños y adolescentes: depresión y trastorno de conducta disocial como patologías mas frecuentes. *Arch. Argent. Pediatr.*, 108 (2): 124-129.
11. Benes, F. M., & Berretta, S. (2001). GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 25(1), 1-27.
12. Benjet, C., Borges, G., Medina-Mora, M. E., Fleiz-Bautista, C., & Zambrano-Ruiz, J. (2004). La depresión con inicio temprano: prevalencia, curso natural y latencia para buscar tratamiento. *Salud publica de Mexico*, 46(5), 417-424.
13. Bertolote, J. M., & Fleischmann, A. (2005). *Suicidal behavior prevention: WHO perspectives on research*. Paper presented at the American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 294(16):2064-2074. doi:10.1001/jama.294.16.2064.
14. Borges, G., Orozco, R., Benjet, C., & Medina-Mora, M. E. (2009). [Suicide and suicidal behaviors in Mexico: Retrospective and current status]. *Salud publica de Mexico*, 52(4), 292-304.
15. Borges, G., Orozco, R., & Medina Mora, M. E. (2012). Índice de riesgo para el intento suicida en México. *Salud publica de Mexico*, 54(6), 595-606.
16. Borowsky, I. W., Ireland, M., & Resnick, M. D. (2001). Adolescent suicide attempts: risks and protectors. *Pediatrics*, 107(3), 485-493.
17. Bostwick, J. M., & Pankratz, V. S. (2000). Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *American journal of Psychiatry*, 157:1925–1932.
18. Branas, C. C., Richmond, T. S., Ten Have, T. R., & Wiebe, D. J. (2011). Acute alcohol consumption, alcohol outlets, and gun suicide. *Subst Use Misuse*, 46(13), 1592-1603. doi:10.3109/10826084.2011.604371

19. Brezo, J., Klempan, T., & Turecki, G. (2008). The genetics of suicide: a critical review of molecular studies. *Psychiatric Clinics of North America*, 31(2), 179-203.
20. Centonze, D., Gubellini, P., Usiello, A., Rossi, S., Tscherter, A., Bracci, E., et al. (2004). Differential contribution of dopamine D2S and D2L receptors in the modulation of glutamate and GABA transmission in the striatum. *Neuroscience*, 129(1), 157-166. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.07.043
21. Cohen, O. S., Weickert, T. W., Hess, J. L., Paish, L. M., McCoy, S. Y., Rothmond, D. A., et al. (2015). A splicing-regulatory polymorphism in DRD2 disrupts ZRANB2 binding, impairs cognitive functioning and increases risk for schizophrenia in six Han Chinese samples. *Mol Psychiatry*. 21, 975-982, doi:10.1038/mp.2015.137.
22. Dale, M. (2000). Sistema nervioso central: Otros neurotransmisores y neuromoduladores: Dopamina. *Harcourt*, 4ª edición, Barcelona, 517-535.
23. Di Giorgio, A., Smith, R. M., Fazio, L., D'Ambrosio, E., Gelao, B., Tomasicchio, A., et al. (2014). DRD2/CHRNA5 interaction on prefrontal biology and physiology during working memory. *PLoS One*, 9(5), e95997. doi:10.1371/journal.pone.0095997
24. Domenici, E., Willé, D. R., Tozzi, F., Prokopenko, I., Miller, S., McKeown, A., et al. (2010). Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. *PLoS One*, 5(2), e9166.
25. Ducey, P., & Karsenty, G. (2010). The two faces of serotonin in bone biology. *The Journal of Cell Biology*, 191: 7-13.
26. Fan, H., Zhang, F., Xu, Y., Huang, X., Sun, G., Song, Y., et al. (2010). An association study of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in a Chinese Han population. *Neurosci Lett*, 477(2), 53-56. doi:10.1016/j.neulet.2009.11.017
27. Flores, E., Burguete, Ana. I., Salazar, E. (2012). Diseños de investigación en epidemiología genética. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 31(1): 88-94.



28. González-Forteza, C., Borges, G., Gómez Castro, C., & Jiménez Tapia, A. (2013). Los problemas psicosociales y el suicidio en jóvenes. Estado actual y perspectivas. *Salud mental*, volumen 19 (1), 33-38.
29. González-Forteza, C., Villatoro, J., Alcántar, I., Medina-Mora, M. E., Fleiz, C., Bermúdez, P., et al. (2002). Prevalencia de intento suicida en estudiantes adolescentes de la ciudad de México: 1997 y 2000. *Salud mental*, 25(6), 1-12.
30. González- Velozo, H. A. (2013). Funcion del receptor de dopamina D3 expresado en células T CD4+ en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. CONACYT, Universidad Andres Bello Santiago, Chile. Tesis de doctorado.
31. Graffelman, J., & Morales J. (2008), Hardy- Weinberg Equilibrium and the Ternary Plot. Universidad de Girona, España, Department of Computer Science and Applied Mathematics, 1(1), 2-11.
32. Gomez, C., Rodriguez, Nelcy., Bohorquez, A., Diaz, Nancy., Ospina, Maria., & Fernandez, C. (2002). Factores asociados al intento de suicidio en la poblacion colombiana. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, 31(4), 283-298.
33. Gupta, M., Chauhan, C., Bhatnagar, P., Gupta, S., Grover, S., Singh, P. K., et al. (2009). Genetic susceptibility to schizophrenia: role of dopaminergic pathway gene polymorphisms. *Pharmacogenomics*, 10(2), 277-291. doi:10.2217/14622416.10.2.277
34. Gutiérrez-García, A. G., Contreras, C. M., & Orozco-Rodríguez, R. C. (2006). El suicidio, conceptos actuales. *Salud mental*, 29(5), 66-74.
35. Haney, E. M., O'Neil, M. E., Carson, S., Low, A., Peterson, K., Denneson, L. M., et al. (2012). Suicide risk factors and risk assessment tools: a systematic review. Portland VA Medical Center. VA-ESP Project #05-225.
36. He, M., Yan, H., Duan, Z. X., Qu, W., Gong, H. Y., Fan, Z. L., et al. (2013). Genetic distribution and association analysis of DRD2 gene polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol*, 6(6), 1142-1149.

37. Hernández-Alvarado, M., González-Castro, T., Tovilla-Zárate, C., Fresán, A., Juárez-Rojop, I., López-Narváez, M., et al. (2016). Increase in Suicide Rates by Hanging in the Population of Tabasco, Mexico between 2003 and 2012. *Int J Environ Res Public Health*, 13(6), 552.
38. Hesdorffer, D. C., Ishihara, L., Mynepalli, L., Webb, D. J., Weil, J., & Hauser, W. A. (2012). Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Annals of neurology*, 72(2), 184-191.
39. Hu, M. C., Lee, S. Y., Wang, T. Y., Chang, Y. H., Chen, S. L., Chen, S. H., et al. (2015). Interaction of DRD2Taql, COMT, and ALDH2 genes associated with bipolar II disorder comorbid with anxiety disorders in Han Chinese in Taiwan. *Metab Brain Dis*, 30(3), 755-765. doi:10.1007/s11011-014-9637-x
40. Johann, M., Putzhammer, A., Eichhammer, P., & Wodarz, N. (2005). Association of the -141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 132b(1), 46-49. doi:10.1002/ajmg.b.30085
41. Juárez-Rojop, I., Blé-Castillo, J., Villar-Soto, M., Jiménez-Santos, M., Ramón-Frías, T., Juárez-Oropeza, M., et al. (2005). Depresión y riesgo de suicidio: posibles indicadores bioquímicos en pacientes psiquiátricos con intento de suicidio en el sureste de México. *Ecosistemas y Recursos Agropecuarios*, 21(41), 1-9.
42. Leo, D. D., & Milner, A. (2010). The WHO/START Study: Promoting suicide prevention for a diverse range of cultural contexts. *Suicide and life-threatening behavior*, 40(2), 99-106.
43. Li, D., Duan, Y., & He, L. (2006). Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochemical and biophysical research communications*, 340(3), 1006-1015.
44. Llorca, J., Prieto, D., Onofre, C., Dierssen, T., & Berciano, J. (2005). Riesgos competitivos de muerte y equilibrio de Hardy Weinberg en estudios de casos y

- controles sobre asociación entre genes y enfermedades. *Gaceta Sanitaria*, 19(4), 321-324.
45. Loh, C., Tai, B. C., Ng, W. Y., Chia, A., & Chia, B. H. (2012). Suicide in young Singaporeans aged 10-24 years between 2000 to 2004. *Arch Suicide Res*, 16(2), 174-182. doi:10.1080/13811118.2012.667335
46. Mann, J. J., Apter, A., Bertolote, J., Beautrais, A., Currier, D., Haas, A., et al. (2005). Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*, 294(16), 2064-2074.
47. Miura, I., Kanno-Nozaki, K., Hino, M., Horikoshi, S., Ota, T., Mashiko, H., et al. (2015). Influence of -141C Ins/Del Polymorphism in DRD2 Gene on Clinical Symptoms and Plasma Homovanillic Acid Levels in the Treatment of Schizophrenia With Aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*, 35(3), 333-334. doi:10.1097/jcp.0000000000000330
48. Moreno- Castilla, P., & Tovar y Romo, L. (2005). Enfermedad de Parkinson. Instituto de Geriatria, pp 140-145.
49. Nock, M. K., Green, J. G., Hwang, I., McLaughlin, K. A., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., et al. (2013). Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *JAMA psychiatry*, 70(3), 300-310.
50. WHO (World Health Organization), & Krug, E. (2002). *World report on violence and health. 2002*.
51. Pérez-Amezcu, B., Rivera-Rivera, L., Atienzo, E. E., Castro, F. d., Leyva-López, A., & Chávez-Ayala, R. (2010). Prevalencia y factores asociados a la ideación e intento suicida en adolescentes de educación media superior de la República Mexicana. *Salud publica de Mexico*, 52(4), 324-333.
52. Quenguan, M. J., Bravo, J. H., Santacruz, C. C., & Rosero, B. D. (2014). Una mirada global frente al intento de suicidio. *Revista Unimar*, 29(2).

53. Quintero, Y. E., Aristizabal, O., Barraza, F., Morroy, A. A., Martinez, J. L., & Cano, G. P. M. (2009). Suicidio: revisión de aspectos neurobiológicos, *Revista de Investigacion Universidad Quindío*, (21): 186 -193.
54. Real- Lòpez, M., Livianos- Aldana L., & Haro-Còrtes, G. (2015). Influencia de las vías serotoninèrgica, dopaminèrgica y la vía comùn MAO en las dimensiones de personalidad de cloninger, una aproximacion desde la genetica. *Universidad de Valencia*, 32(4), 28- 35.
55. Rivera Angles, M., Bermúdez Ocaña, D., Camarena Medellín, B., & Tovilla-Zárate, C. (2012). No association between the HTR1A gene and suicidal behavior: a meta-analysis. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34(1), 38-42.
56. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2002). *La salud en las Américas*: Pan American Health Org. Edicion 2012, Volumen I.
57. Sánchez-Cervantes, F. S., Serrano-González, R. E., & Márquez-Caraveo, M. E. (2015). Suicidios en menores de 20 años. México 1998-2011. *Salud mental*, 38, 379-389.
58. Sarchiapone, M., & D'Auliero, M. (2014). Genetic risk factors for suicidal behavior *Suicide: Phenomenology and Neurobiology* (pp. 125-140): Springer.
59. Séguin, M., Boyer, R., Lesage, A., McGirr, A., Suissa, A., Tousignant, M., et al. (2010). Suicide and gambling: Psychopathology and treatment-seeking. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24(3), 541.
60. Smith, N. D., & Kawachi, I. (2014). State-level social capital and suicide mortality in the 50 U.S. states. *Soc Sci Med*, 120, 269-277. doi:10.1016/j.socscimed.2014.09.007
61. Suda, A., Kawanishi, C., Kishida, I., Sato, R., Yamada, T., Nakagawa, M., et al. (2009). Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population. *Neuropsychobiology*, 59(2), 130-134. doi:10.1159/000213566

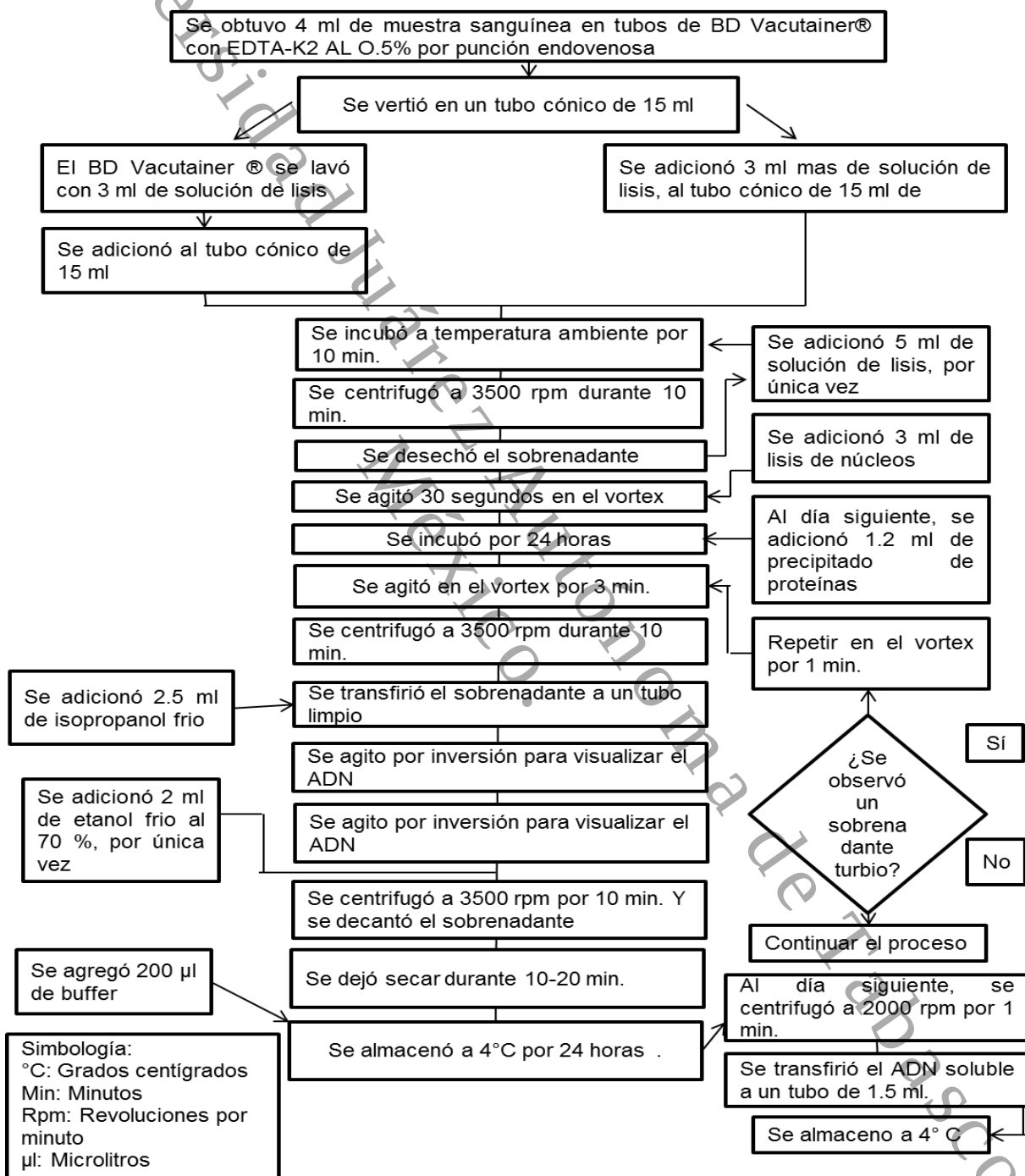
62. Suelves, J. M., & Robert, A. (2012). La conducta suicida: una mirada desde la salud pública. *Revista Española de Medicina Legal*, 38(4), 137-142.
63. Terraiza E. & Meza R. (2009). Factores psicosocioculturales y neurobiológicos de la conducta suicida: Artículo de revision. *Psiquiatria*, volumen 13, no.3.
64. Teruel, S. D. (2012). Variables sociodemograficas y biopsicosociales relacionadas con la conducta suicida. *Perspectivas en Psicología aplicada*, (pp. 61-78).
65. Tiet, Q. Q., Finney, J. W., & Moos, R. H. (2006). Recent sexual abuse, physical abuse, and suicide attempts among male veterans seeking psychiatric treatment. *Psychiatric Services*, volumen 57 PP. 107-113.
66. Usiello, A., Baik, J. H., Rouge-Pont, F., Picetti, R., Dierich, A., LeMeur, M., et al. (2000). Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*, 408(6809), 199-203. doi:10.1038/35041572
67. Vazquez- Guerra, V., & Garcia- Rengifo, M. F. (2014). Factores personales asociados a la conducta suicida en adolescentes atendidos el año 2013 en el Hospital Regional de Loreto , Punchana. *Universidad Peruana del Oriente*, volumen 13 pp. 153-158.
68. Vega-Piñero, M., Blasco-Fontecilla, H., Baca-García, E., & Díaz-Sastre, C. (2002). El suicidio. *Salud Global*, 4(2), 1-15.
69. Vijayakumar, L., Kumar, M. S., & Vijayakumar, V. (2011). Substance use and suicide. *Current opinion in psychiatry*, 24(3), 197-202.
70. Wasserman, D., Rihmer, Z., Rujescu, D., Sarchiapone, M., Sokolowski, M., Titelman, D., et al. (2012). The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *European Psychiatry*, 27(2), 129-141.
71. Williamson, B. Applied Biosystem, Framingham.

72. Zainal Abidin, S., Tan, E. L., Chan, S. C., Jaafar, A., Lee, A. X., Abd Hamid, M. H., et al. (2015). DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*, 15, 59. doi:10.1186/s12883-015-0316-2
73. Zarate, C. A. T., & Mendoza, A. D. G. (2012). Los Genes, el sistema serotoninérgico y la conducta suicida. *International Journal of Psychological Research*, 5(1), 52-58.
74. Zhang, J. P., Lencz, T., & Malhotra, A. K. (2010). D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 167(7), 763-772. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09040598

## 14. ANEXOS

### Anexo 1

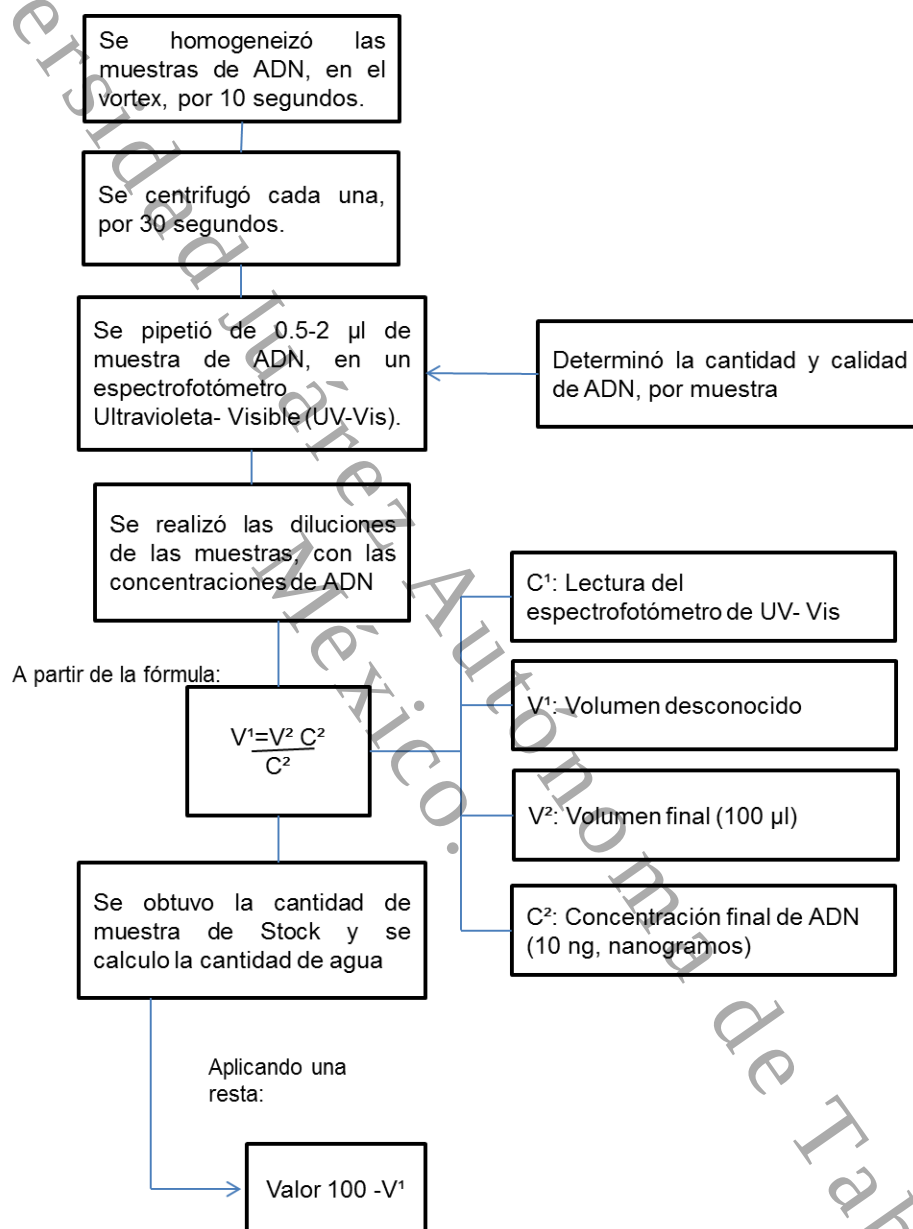
#### Obtención de la muestra sanguínea y Extracción de ADN



Esquema del protocolo propuesto con base en Wizard Genomic DNA Purification Kit marca Promega modelo A1620, para extraer y purificar ADN genómico.

## Anexo 2

### Cuantificación y Diluciones del ADN



Esquema del procedimiento para calcular la cantidad de ADN genómico y diluciones para su amplificación.



## Anexo 3

### Consentimiento Informado



HOSPITAL GENERAL DE COMALCALCO "DR. DESIDERIO G. ROSADO CARBAJAL

#### CONSENTIMIENTO DEL SUJETO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACION:

**"ESTUDIO DE ASOCIACIÓN CASOS-CONTROL ENTRE EL POLIMORFISMO rs6275 DEL GEN DEL RECEPTOR DOPAMINERGICOS 2 (DRD2) Y EL INTENTO DE SUICIDIO EN PACIENTES DEL MUNICIPIO DE COMALCALCO, TABASCO".**



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco  
División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco

**PROPÓSITO:** Se le ha solicitado participar en un proyecto de investigación para la asociación entre el polimorfismo rs6275 del gen del receptor dopaminérgico 2 (drd2) y el intento de suicidio en pacientes del municipio de Comalcalco, Tabasco. El suicidio es un problema de salud pública a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 2% de las muertes en el mundo son causadas por suicidio. Estudios sugieren que el intento de suicidio tiene una predisposición genética, sin embargo, en la población mexicana, no existen estudios de asociación entre variantes polimórficas de genes de la vía dopaminérgica y el intento de suicidio. Por lo que este estudio pretende evaluar esta asociación. Le pedimos que participe en este estudio porque su edad está entre los 18 y 60 años y ha expresado interés por este estudio. Para el grupo de casos, estamos incluyendo personas con intento de suicidio reciente, para el grupo control a personas sin historia familiar de intento de suicidio y/o trastorno depresivo, ambos grupos personas originarias de Comalcalco, Tabasco y que desee participar en el estudio. Su participación en este estudio, en ninguna forma afectará o modificará su tratamiento médico.

**PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN:** Este es el único centro médico participante en el estudio. Los procedimientos mencionados a continuación, se realizarán únicamente con propósitos de investigación. Si usted acepta participar en este estudio, se le pedirá que complete los siguientes procedimientos de la investigación:

- Se le hará una breve entrevista (de 15 a 30 minutos) durante la cual se le harán preguntas acerca de sus problemas médicos y de salud mental que usted podría haber tenido. También obtendremos información demográfica que incluye su edad, estado civil, el tipo de trabajo que usted hace y los años de escolaridad. Esta información es su información personal de salud, también llamada "información protegida de salud (IPS)". Si decide participar en esta investigación, usted estará dando permiso o "autorizando" a los investigadores y al personal de la investigación (las personas a cargo de realizar la investigación) para que recolecten y utilicen su información personal de salud en esta investigación.

- b. Si usted acepta participar en este estudio, le pediremos que done una muestra de sangre de aproximadamente 2.5 cucharadas (35-40 ml), que puede ser tomada por punción en el brazo, ya sea por una persona entrenada en el procedimiento que trabaja para este estudio, o por el personal del consultorio de su propio médico, si así usted lo prefiere. El equipo que se utilizará para la toma de muestras vendrá empacado, cerrado y cumplirá con las normas sanitarias requeridas. La muestra de sangre será utilizada para extraer el ADN para el análisis genético.

Este estudio ha sido parcialmente financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CB-2012-01-177459 para hacer posible esta investigación, estamos recolectando información sobre salud y material genético (o ADN). La extracción de ADN se llevará a cabo en la unidad de servicios del Instituto Nacional Medicina Genómica. Al aceptar participar en este estudio, usted está donando la información de su salud y su muestra de sangre al repositorio para que puedan ser usados en esta investigación científica. Su ADN y la información sobre su salud mental serán almacenados mediante un código que mantendrá secreta su identidad.

**RIESGOS Y MOLESTIAS:** Los riesgos de participar en este estudio incluyen la molestia de participar en la entrevista y revelar información personal. La extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción y es posible que ocasionalmente se produzca un pequeño moretón en el brazo. La sangre será extraída por personal técnico calificado. Deseamos asegurarle que las entrevistas serán realizadas de manera privada y que la información que nos brinde no será compartida con otros miembros de su familia. Las entrevistas serán realizadas por especialistas en psiquiatría, las cuales están entrenados para proteger la confidencialidad y prevenirle cualquier molestia o desagrado.

**POSIBLES BENEFICIOS:** Su participación en este estudio no le traerá beneficios personales. Sin embargo, es posible que este estudio mejore nuestro conocimiento si existe predisposición genética. Los participantes en el estudio no recibirán información concerniente a los resultados de las pruebas genéticas.

**DERECHO A RETIRARSE DEL ESTUDIO:** La participación en este estudio es voluntaria. Si usted decide participar en el estudio, estará autorizando el uso y divulgación de la información recolectada (no los datos personales que puedan identificarlo) al firmar esta forma. Si usted decide no autorizar el uso y divulgación de esta información, entonces usted no podrá participar en el estudio.

**EN CASO DE LESIÓN:** Como se mencionó anteriormente, la extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción y es posible que ocasionalmente se produzca un pequeño moretón en el brazo. Si usted resultara lesionado, se le proporcionará tratamiento en este centro.



**CONFIDENCIALIDAD:** Su identidad y cualquier otra información que nosotros obtengamos acerca de usted se mantendrá confidencial. Su información personal de salud no será compartida ni revelada a nadie, aparte de los investigadores involucrados en este estudio y del Comité de Ética e Investigación (CE) de este centro. Su información personal de salud puede ser revelada al CE con el único propósito de supervisar este proyecto de investigación. Su identidad se mantendrá confidencial en las publicaciones o presentaciones de los resultados de este proyecto.

Llenaremos una forma que resume su historia de enfermedades y síntomas médicos y de salud mental y usaremos un número codificado, pero no usaremos información que lo(a) identifique a usted.

**SU PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA:** Usted no tiene la obligación de participar en este estudio si usted no lo desea. En el caso de que usted no quiera participar en este estudio, usted no perderá ningún beneficio ni su acceso a tratamientos a los cuales usted pudiera tener derecho.

**CONTACTOS:** Si usted tiene alguna pregunta ahora, por favor hágala con confianza. Si usted tuviera preguntas adicionales después o deseara reportar algún problema médico que pudiera estar relacionado con este estudio, el Dr. Humberto Nicolini puede ser localizado en horas de oficina en el (52-55) 56 11 30 28. Si usted necesitara hablar con él después de horas de oficina, por favor llame al (52-55) 56 29 98 00 clave 17662, deje su nombre y teléfono para que él se comuniqué con usted.

|                      |                       |
|----------------------|-----------------------|
| Nombre del sujeto    | Firma del Sujeto      |
| Dirección del sujeto | Fecha (por el sujeto) |

|                         |                                        |
|-------------------------|----------------------------------------|
| Nombre de testigo 1     | Firma de testigo 1                     |
| Dirección del testigo 1 | Fecha (por el testigo 1) Parentesco: _ |

|                         |                                        |
|-------------------------|----------------------------------------|
| Nombre de testigo 2     | Firma de testigo 2                     |
| Dirección del testigo 2 | Fecha (por el testigo 2) Parentesco: _ |

|                                                                        |                                         |                                         |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Nombre del investigador<br>(o designado por el Investigador Principal) | Firma del investigador<br>(o designado) | Fecha<br>(por investigador o designado) |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|

## Anexo 4

### Entrevista Clínica



**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN CASOS-CONTROL ENTRE EL POLIMORFISMO rs6275 DEL GEN DEL RECEPTOR DOPAMINERGICO 2 (DRD2) Y EL INTENTO DE SUICIDIO EN PACIENTES DEL MUNICIPIO DE COMALCALCO, TABASCO.**



#### I. Datos socio demográficos

Nombre (sujeto índice): \_\_\_\_\_

Edad al momento del estudio: \_\_\_\_\_ Sexo: M ( 1 ) F ( 2 )

Estado Civil: ( 1 ) Casado / Unión libre  
( 2 ) Soltero  
( 3 ) Viudo  
( 4 ) Divorciado / Separado

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Escolaridad (en años): \_\_\_\_\_  
Día Mes Año

Nivel Socioeconómico: Alto ( 1 ) Medio ( 2 ) Bajo ( 3 )

Ocupación: ( 1 ) Desempleado  
( 2 ) Hogar  
( 3 ) Estudiante  
( 4 ) Empleo medio tiempo / subempleo  
( 5 ) Empleo tiempo completo

#### II. Antecedentes en el Uso de Sustancias

Presencia Si [ 1 ] No [ 2 ]

| Código     | Edad | Consumo Actual |    |
|------------|------|----------------|----|
| Alcohol    |      | Si             | No |
| Mariguana  |      | Si             | No |
| Cocaína    |      | Si             | No |
| Opiodes    |      | Si             | No |
| Inhalantes |      | Si             | No |
| Nicotina   |      | Si             | No |
| Otros ( )  |      | Si             | No |

#### III. Características del intento suicida

Numero de intentos suicidas: \_\_\_\_\_

Edad del primer intento suicida: \_\_\_\_\_ Edad del último intento suicida: \_\_\_\_\_



**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN CASOS-CONTROL ENTRE EL POLIMORFISMO rs6275 DEL GEN DEL  
RECEPTOR DOPAMINERGICO 2 (DRD2) Y EL INTENTO DE SUICIDIO EN PACIENTES DEL  
MUNICIPIO DE COMALCALCO, TABASCO.**



**Características del último intento suicida:**

- (1) Arma punzo cortante
- (2) Ahorcamiento
- (3) Ahorcamiento (asfixia)
- (4) Ingesta de medicamentos
- (5) Lanzamiento al vacío
- (6) Otros

Especificar: \_\_\_\_\_

Especificar: \_\_\_\_\_

**IV. Registro del tratamiento actual**

**Antipsicóticos**

- |                     |                                |                              |
|---------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 0 = Sin tratamiento | 14 = Risperidona               | Antipsicótico actual (____)  |
| 1 = Haloperidol     | 15 = Olanzapina                | Dosis: (____)                |
| 2 = Trifluoperazina | 16 = Quetiapi                  | Típico: Si (____) No (____)  |
| 3 = Penfluridol     | 17 = Ziprasidona               | Atípico: Si (____) No (____) |
| 4 = Zuclopentixol   | 18 = Aripiprazol               |                              |
| 5 = Flupentixol     | 19 = Sertindol                 |                              |
| 6 = Perfenazina     | 20 = Clozapina                 |                              |
| 7 = Pipotiazina     | 21 = Paliperidona              |                              |
| 8 = Clorpromazina   | 22 = Decanoato Haloperidol     |                              |
| 9 = Levomepromazina | 23 = Risperidona A. prolongada |                              |
| 10 = Sulpiride      | 24 = Decanoato                 |                              |
| 11 = Flufenazina    | 25 = Decanoato Flufenacina     |                              |
| 12 = Tioridazina    | 26 = Palmitato de Pipotiazina  |                              |
| 13 = Amisulprida    | 27 = Decanoato de Flupentixol  |                              |

**V. ¿Alguna otra enfermedad?**

- a) Enfermedad psiquiátrica. Describir.

Diagnóstico psiquiátrico (criterios DSM-IV) [n (%)]

Dependencia alcohol/drogas

Esquizofrenia y otras psicosis

Trastornos afectivos

Trastornos de ansiedad

Trastornos de adaptación

Trastornos del comportamiento alimentario

Trastornos de la personalidad

- b) Enfermedad Médica. Describir.



**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN CASOS-CONTROL ENTRE EL POLIMORFISMO rs6275 DEL GEN DEL RECEPTOR DOPAMINERGICO 2 (DRD2) Y EL INTENTO DE SUICIDIO EN PACIENTES DEL MUNICIPIO DE COMALCALCO, TABASCO.**



**Escala de Intencionalidad Suicida**

Nombre: \_\_\_\_\_

Instrucciones:

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

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





**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN CASOS-CONTROL ENTRE EL POLIMORFISMO rs6275 DEL GEN DEL RECEPTOR DOPAMINERGICO 2 (DRD2) Y EL INTENTO DE SUICIDIO EN PACIENTES DEL MUNICIPIO DE COMALCALCO, TABASCO.**



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

## INDICE DE TABLAS

|                |                                                                                                                                                              |           |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabla 1</b> | Incidencia por estados de suicidios consumados en México en el año 2010. (Modificada INEGI 2010).                                                            | <b>9</b>  |
| <b>Tabla 2</b> | Numero de muestra acorde a los casos y controles.                                                                                                            | <b>41</b> |
| <b>Tabla 3</b> | Características sociodemográficas de los pacientes con intento de suicidio y controles en población tabasqueña en estudio.                                   | <b>42</b> |
| <b>Tabla 4</b> | Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs6275 del gen DRD2 de pacientes con intento de suicidio y controles en población tabasqueña.            | <b>45</b> |
| <b>Tabla 5</b> | Tabla 5 Análisis de riesgo en función al modelo de herencia en pacientes con intento de suicidio y sujetos sanos en consideración con el polimorfismo rs6275 | <b>46</b> |
| <b>Tabla 6</b> | Medición de riesgos en el polimorfismo rs6275 y las características clínicas usando el modelo de herencia codominante en casos y controles en estudio.       | <b>47</b> |
| <b>Tabla 7</b> | Medición de riesgos en el polimorfismo rs6275 y el consumo de alcohol usando el modelo de herencia codominante en casos y controles en estudio.              | <b>48</b> |
| <b>Tabla 8</b> | Medición de riesgos en el polimorfismo rs6275 corregido por las variables en estudio, usando el modelo de herencia codominante en casos y controles          | <b>49</b> |



## INDICE DE FIGURAS

|                  |                                                                                                                                                                                                       |           |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figura 1</b>  | Tasa de Mortalidad Estandarizada de suicidio por edad (por cada 100 000 habitantes), para ambos sexo.                                                                                                 | <b>4</b>  |
| <b>Figura 2</b>  | Tasa de mortalidad por suicidio, por sexo y grupos de edad. México 1970 y 2007.                                                                                                                       | <b>6</b>  |
| <b>Figura 3</b>  | Estadística de suicidios consumados en México de 1980 al 2010. Modificado (INEGI, 2010).                                                                                                              | <b>7</b>  |
| <b>Figura 4</b>  | Tasa de suicidio por entidad federativa 2012 por cada 100 000 habitantes. Fuente: INEGI. Estadísticas de mortalidad, 2012. Base de datos. CONAPO. Proyecciones de la población de México 2010 a 2050. | <b>8</b>  |
| <b>Figura 5</b>  | Serie histórica de suicidios del Estado de Tabasco por género. Modificado (INEGI, 2010).                                                                                                              | <b>10</b> |
| <b>Figura 6</b>  | Distribución de la ideación y los planes e intentos. Fuente: G. Borges et al. (2009).                                                                                                                 | <b>12</b> |
| <b>Figura 7</b>  | Distribución porcentual de los suicidios por sexo según tipo de método empleado, 2012. Fuente: INEGI. Estadísticas de mortalidad. 2012.                                                               | <b>13</b> |
| <b>Figura 8</b>  | Principales vías de neurotransmisión afectadas en el suicidio.                                                                                                                                        | <b>15</b> |
| <b>Figura 9</b>  | Estructura química de la serotonina. Fuente (Törk, 1990).                                                                                                                                             | <b>16</b> |
| <b>Figura 10</b> | Estructura química de la dopamina (3,4-dihidroxifeniletilamina).                                                                                                                                      | <b>17</b> |
| <b>Figura 11</b> | a) Sinapsis dopaminérgica, con los distintos componentes del sistema de neurotransmisión y los principales radioligandos.                                                                             | <b>19</b> |
| <b>Figura 12</b> | Principales vías dopaminérgicas en el cerebro.                                                                                                                                                        | <b>21</b> |
| <b>Figura 13</b> | Localización en el cromosoma. Fuente: GeneCards.                                                                                                                                                      | <b>23</b> |
| <b>Figura 14</b> | Organización del gen DRD2 y el polimorfismo rs6275                                                                                                                                                    | <b>25</b> |
| <b>Figura 15</b> | Grafica de discriminación alélica del polimorfismo rs6275.                                                                                                                                            | <b>43</b> |
| <b>Figura 16</b> | Diagrama con la parábola del equilibrio de Hardy-Weinberg en población Tabasqueña.                                                                                                                    | <b>44</b> |

## PRACTICA EXTRACCIÓN Y CUANTIFICACIÓN ADN

