



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA

**Estudio de interacción entre genes del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y
el trauma en la infancia en el intento suicida**

T E S I S

Que para obtener el grado de

Doctor en Ciencias Biológicas y de la Salud

P R E S E N T A

Mtro. en Biol. Exp. Marco Antonio Sanabraís Jiménez

Cotutoras:

Dra. Anabel Jiménez Anguiano. Área de Neurociencias. Depto. de Biología de la Reproducción, UAM-Iztapalapa.

Dra. Beatriz Elena Camarena Medellín. Depto. de Farmacogenética, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Asesora:

Dra. Mónica Flores Ramos. Clínica de Trastornos del Afecto, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Fecha: 28 octubre 2020

El Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACyT y además cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93.

Número de registro de la beca otorgada por CONACyT: 302028

MIEMBROS DEL JURADO

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Cuajimalpa, Iztapalapa, Lerma y Xochimilco aprobó la tesis que presentó:

el Mtro. en Biol. Exp. Marco Antonio Sanabraís Jiménez

el día 28 de octubre del año 2020.

Jurado

Presidenta: Dra. Anabel Jiménez Anguiano

Dra. Anabel Jiménez Anguiano


Secretaria: Dra. Beatriz Elena Camarena Medellín

Vocal: Dra. Mónica Flores Ramos

Vocal: Dra. Patricia Bertha Judith De Gortari Gallardo

Vocal: Dra. Norma Edith López Díaz Guerrero

AGRADECIMIENTOS

Pese a que esta tesis lleva mi nombre en la portada, no pudo haber sido realizada sin el apoyo inigualable de muchas personas involucradas, por lo cual agradezco a:

- *A la Dra. Anabel y a la Dra. Mónica por el apoyo académico y la disposición de tiempo que me brindaron durante este proceso.*
- *Al increíble grupo de trabajo en el que me desarrolle y continúo haciéndolo, el Departamento de Farmacogenética. Comenzare por mis maestros, gracias Bety, ya que confiaste en mí desde el principio y agradezco que lo sigas haciendo. Sandrix y Alex gracias por aportarme todo su conocimiento. A ustedes tres les agradezco por guiarme desde mis primeros pasos y el haberme corregido cuando era necesario. A Irasema y Carlo por las risas, las complicidades, el hacerme el camino más ameno, gracias amigos. A Joey, Pame, Ale, Coty, Lidia, Marce y Bruno ya que son piezas fundamentales para que el laboratorio crezca día a día.*
- *A Sonia, sin ti no hubiera sido posible el comenzar a obtener parte medular de la información clínica. Gracias por tu iniciativa en el proyecto, muchas gracias por tu amistad.*
- *A Pamela Torres, aunque seas más pequeña que yo, eres la mejor maestra en expresión génica.*
- *A mi mamá Lourdes, gracias por todo el apoyo emocional, por estar dispuesta a escucharme, por esa comida que me preparaste día con día y que antojaba a todos los*

del laboratorio. Por esperarme cuando llego muy noche de trabajar, aunque en ocasiones te gane el sueño. Gracias por cada una de tus muestras de amor.

- *A mi prometido Ángel, es un gusto caminar a tu lado y crecer hombro con hombro. Gracias por calmar a los demonios que llevo dentro. No hay duda que eres una persona que potencia lo mejor de mi. Esto es solo el comienzo de nuestra gran historia.*
- *A Nicolás, por sacarme de un gran bache y acompañarme en mi camino por casi año y medio. Y a Kamila, que ahora es quien me acompaña día y noche en mis jornadas de trabajo. Es lindo recibir este tipo de amor de manera incondicional.*

Gracias a todos y cada uno de los que me apoyaron a cumplir esta meta, la cual es uno de mis grandes sueños de vida. Una nota extra para quienes lean este documento y para mi “Jamás dejes de seguir tus sueños”.

ÍNDICE.

| | |
|--|----|
| I. Abreviaturas | 1 |
| II. Resumen | 3 |
| III. Abstract | 5 |
| IV. Introducción | 7 |
| V. Antecedentes..... | 9 |
| 1. Intento suicida..... | 10 |
| 2. Coexistencia de los trastornos psiquiátricos con el intento suicida..... | 11 |
| 3. Etiología | 11 |
| 4. Estudios neurobiológicos | 13 |
| 4.1 Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal | 15 |
| 4.2 Estrés y modulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal..... | 16 |
| 4.3 Trauma en la infancia y el HHA..... | 17 |
| 4.4 Ansiedad y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal..... | 19 |
| 4.5 Interconectividad de los sistemas neurobiológicos implicados en el IS | 20 |
| 5. Epidemiología genética de la conducta suicida..... | 26 |
| 5.1 Estudios de familias | 27 |
| 5.2 Estudios de gemelos..... | 29 |
| 5.3 Estudios de adopción..... | 30 |
| 5.4 Genes candidatos..... | 31 |
| 5.5 Genes de los receptores a hormona liberadora de corticotropina tipo 1 y 2..... | 32 |
| 5.6 Gen del receptor a glucocorticoides..... | 33 |
| 5.7 Gen del receptor a mineralocorticoides..... | 35 |
| 5.8 Estudios de interacción gen x ambiente | 37 |
| 5.9 Estudios de interacción gen x ambiente en el intento suicida | 38 |
| VI. Justificación..... | 42 |

| | |
|--|----|
| VII. Pregunta de investigación | 42 |
| VIII. Hipótesis | 43 |
| IX. Objetivo general | 43 |
| 1. Objetivos particulares..... | 43 |
| X. Material y método | 44 |
| 1. Pacientes | 44 |
| 1.1 Criterios de inclusión..... | 44 |
| 1.2 Criterios de exclusión | 44 |
| 1.3 Evaluación del TI | 45 |
| 1.4 Evaluación de la ansiedad..... | 45 |
| 2. Controles | 46 |
| 2.1 Criterios de inclusión..... | 46 |
| 2.2 Criterios de exclusión | 47 |
| 3. Procedimiento | 47 |
| 3.1 Genotipificación de los polimorfismos de los genes <i>CRHR1</i> , <i>CRHR2</i> , <i>NR3C1</i> y <i>NR3C2</i> | 47 |
| 3.2 Análisis de expresión de los genes <i>NR3C1</i> y <i>NR3C2</i> | 49 |
| 3.3 Análisis estadístico | 49 |
| XI. Consideraciones éticas | 52 |
| XII. Resultados | 53 |
| 1. Análisis de características clínicas y demográficas | 53 |
| 2. Análisis genético..... | 55 |
| 2.1 Extracción de DNA genómico | 55 |
| 2.2 Análisis de asociación | 55 |
| 2.3 Polimorfismos del gen <i>CRHR1</i> | 55 |
| 2.4 Polimorfismos del gen <i>CRHR2</i> | 56 |
| 2.5 Polimorfismos del gen <i>NR3C1</i> | 57 |

| | |
|---|-----|
| 2.6 Polimorfismos del gen <i>NR3C2</i> | 58 |
| 2.7. Análisis por haplotipos..... | 59 |
| 2.8 Haplotipos del gen <i>CRHR1</i> | 59 |
| 2.9 Haplotipos del gen <i>CRHR2</i> | 60 |
| 2.10 Haplotipos del gen <i>NR3C1</i> | 61 |
| 2.11 Haplotipos del gen <i>NR3C2</i> | 62 |
| 2.12 Análisis de interacción Gen x Gen..... | 63 |
| 2.13 Análisis de interacción Gen x Ambiente | 64 |
| 2.14 Interacción entre los genes analizados y el TI en el IS | 64 |
| 2.15 Interacción entre los genes analizados y la negligencia infantil en el IS | 65 |
| 2.16 Interacción entre los genes analizados y el abuso infantil en el IS..... | 66 |
| 2.17 Niveles de ansiedad y su relación con el TI y las variantes analizadas en pacientes con IS | 68 |
| 2.18 Número de eventos traumáticos en la infancia y su relación con el número de IS... 71 | |
| 2.19 Extracción de RNA total..... | 75 |
| 2.20 Expresión del gen <i>NR3C1</i> | 76 |
| 2.21 Expresión del gen <i>NR3C2</i> | 77 |
| XIII. Discusión | 79 |
| XIV. Conclusiones..... | 88 |
| XV. Perspectivas | 89 |
| XVI. Bibliografía..... | 91 |
| XVII. Anexo 1. Criterios diagnósticos para el TDM, TBP tipo 1 y 2, definidos por el DSM-IV-RT. | 112 |

I. ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adrenocorticotropica.

CRH: Hormona liberadora de corticotropina.

CRHR1: Receptor a CRH tipo 1.

CRHR2: Receptor a CRH tipo 2.

CTI: Cuestionario de trauma en la infancia.

CVC: Consistencia de la validación cruzada.

DA: Dopamina.

DL: Desequilibrio de ligamiento.

DS: Desviación estándar.

D': Parámetro de desviación esperado por el azar.

EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg.

EP: Exactitud de la prueba.

FKBP5: Proteína de unión a FK506 5.

GR: Receptor de glucocorticoides.

GxA: Gen x ambiente.

GxG: Gen x gen.

HHA: Hipotálamo-hipófisis-adrenal.

HHT: Hipotálamo-hipófisis-tiroides.

HVA: Acido homovalínico.

IARE: Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado.

IEEV: Inventario de Eventos Estresantes en la Vida.

IS: Intento suicida.

MDR: *Multifactor Dimensionality Reduction*.

MR: Receptor de mineralocorticoides.

NPV: Núcleo Paraventricular.

NRC3R1: Receptor nuclear de la subfamilia 3, grupo C, miembro 1.

NRC3R2: Receptor nuclear de la subfamilia 3, grupo C, miembro 2.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Razón de momios.

r^2 : Coeficiente de correlación de Pearson.

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple.

TBP: Trastorno bipolar.

TI: Trauma en la infancia.

TDM: Trastorno depresivo mayor.

TRH: Hormona liberadora de tirotropina.

TSH: Hormona sintetizadora de tiotropinas.

T3: Triyodotironina.

T4: Tiroxina.

Ucn: Urocortina.

5-HIAA: Acido 5-hidroxiindolacético.

5-HT: Serotonina.

χ^2 : Chi cuadrada.

II. RESUMEN

Introducción. La conducta suicida representa un problema de salud mental a nivel mundial, lo cual se traduce aproximadamente en 800,000 suicidios por año y al menos diez veces más personas que presentan intento suicida (IS). Estudios de familia, gemelos y adopción han sugerido que factores genéticos se encuentran involucrados en la conducta suicida. Los genes de los receptores a la Hormona Liberadora de Corticotropina tipo 1 y 2 (*CRHR1* y *CRHR2*), a glucocorticoides y a mineralocorticoides (*NR3C1* y *NR3C2*) son importantes en la activación y modulación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA), el cual es el principal regulador del sistema de estrés. El trauma en la infancia (TI) es considerado un factor ambiental de riesgo para el IS y ha sido relacionado con alteraciones del eje HHA. Diversos estudios han mostrado interacción entre genes del eje HHA y el trauma en la infancia; sin embargo, estos no han sido concluyentes y no han sido realizados en nuestra población. Por lo cual, el objetivo de este estudio fue explorar la interacción de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* con el TI en el desarrollo del IS en pacientes mexicanos.

Metodología. Se incluyeron 366 pacientes mexicanos con diagnóstico de trastornos afectivos de acuerdo con el DSM-IV-RT usando el SCIDI I versión 4, los cuales fueron procedentes de la Clínica de Trastornos del Afectivos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Posteriormente se obtuvo una muestra de sangre periférica para la extracción de DNA genómico mediante el método de concentración de sales. El 50% de los pacientes presentaron al menos un IS. La información del IS y el TI fue obtenida mediante expedientes clínicos. El programa *Multifactor Dimensionality Reduction* fue utilizado para analizar las interacciones entre los genes *CRHR1* (rs110402, rs242924 y rs16940665), *CRHR2*

(rs2190242, rs2284217 y rs2014663), *NR3C1* (rs6198, rs6191 y rs33388), *NR3C2* (rs5522 y rs2070951) con el TI en el desarrollo del IS.

Resultados. El análisis mostró interacción entre *CRHR1*, *CRHR2* con el TI, incrementando el riesgo de haber presentado al menos un IS (OR=2.95; 95% CI, 1.92-4.52; $p<0.0001$). La combinación del genotipo CC/rs16940665/*CRHR1*-AA/rs2190242/*CRHR2* y la presencia de TI incrementó tres veces más la predicción de presentar IS. Además, el análisis de los subtipos de trauma mostró interacción con el abuso infantil y el gen *CRHR1* (OR= 2.31; 95% CI, 1.51-3.54; $p<0.0001$). La combinación del genotipo CC/rs16940665/*CRHR1* y abuso infantil incrementó ocho veces más la predicción de presentar IS.

Discusión. El IS es una conducta heterogénea que resulta de la combinación de múltiples genes de proteínas de los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y del eje HHA, que individualmente tienen un efecto pequeño, y que aunado a factores ambientales desempeñan un papel fundamental en la predisposición al IS. El presente estudio replica los hallazgos de interacción entre el gen *CRHR1* y el TI, en especial con el abuso infantil, en pacientes con IS en otras poblaciones. Además, nuestro estudio incluyó el análisis del gen *CRHR2* el cual mostró interacción entre los dos genes de los receptores a *CRH* y el antecedente de TI en el IS.

Conclusión. Nuestros hallazgos sugieren que los genes *CRHR1*, *CRHR2* junto con haber sufrido un TI interactúan aumentando la susceptibilidad a presentar al menos un IS en pacientes mexicanos con trastornos afectivos. Por lo anterior, resulta importante que en un futuro se analicen éstos y otros marcadores neurobiológicos y rasgos de la personalidad como ansiedad, agresividad e impulsividad, que nos ayuden a elucidar la etiología de la conducta suicida.

III. ABSTRACT

Background. Suicide behavior represents a worldwide public health problem. Estimates indicate that more than 800,000 people commit suicides per year and at least ten times more people present suicide attempt (SA). Family, twins and adoption studies have suggested that genetic factors are involved in suicidal behavior. Corticotrophin releasing hormone receptor type 1 and 2 (*CRHR1* and *CRHR2*) and glucocorticoids and mineralocorticoids (*NR3C1* and *NR3C2*) genes have an important role in activating and modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which is considered as a major regulator of stress. Childhood trauma is considered an environmental risk factor of SA and it has been related to dysregulation of the HPA axis. The aim of this study was to explore the interaction of *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* and *NR3C2* genes with childhood trauma in the development of SA.

Methodology. We included 366 Mexican patients with affective disorders according to DSM-IV-RT diagnostic criteria using SCID I version 4. The sample was recruited from the Affective Disorder Clinic of the INPRFM. There were 183 patients with at least one SA and 183 with not SA. Information of SA and childhood trauma was obtained from medical records. Multifactor Dimensionality Reduction program was used to analyze interactions between *CRHR1* (rs110402, rs242924 and rs1640665), *CRHR2* (rs2190242, rs2284217 and rs2014663), *NR3C1* (rs6198, rs6191 and rs33388), *NR3C2* (rs5522 and rs2070951) genes and childhood trauma in SA.

Results. The analysis showed a significant interaction of *CRHR1* and *CRHR2* genes with childhood trauma, to increase the risk to present at least one SA (OR=2.95; 95% CI, 1.92-4.52; $p<0.0001$). The combination of CC/rs16940665/*CRHR1*-AA/rs2190242/*CRHR2* and childhood trauma increased the prediction for SA by three-fold. Moreover, the analysis of childhood

trauma subtypes showed interaction with childhood abuse and *CRHR1* gene (OR= 2.31; 95% CI, 1.51-3.54; $p < 0.0001$). The combination of CC/rs16940665/*CRHR1* and childhood abuse increased the prediction for SA by eight-fold.

Discussion. SA is a heterogeneous behavior due to a combination of multiple genes with small effect and environmental factors play a fundamental role in triggering the development of SA. The present study replicated the findings reporting interaction between *CRHR1* gene and childhood trauma and with childhood abuse in patients with SA and with affective disorders. Moreover, our study included the analysis of *CRHR2* gene, which showed interaction between the two *CRH* receptors genes with the presence of childhood trauma in SA.

Conclusion. Our findings suggested that *CRHR1*, *CRHR2* genes and childhood trauma interact to increase the susceptibility to present at least one SA in patients with affective disorders. However, these findings should be analyzed in patients with affective disorders and presenting SA by including other neurobiological markers and personality traits, such as anxiety, aggressiveness and impulsivity.

IV. INTRODUCCIÓN

Para que la salud mental de cada persona sea plena son necesarios los componentes mentales, físicos y sociales, los cuales están estrechamente relacionados debido a la naturaleza psicosocial de los humanos. A nivel mundial se estima que 450 millones de personas padecen un trastorno mental o del comportamiento, de los cuales la minoría reciben la atención o un tratamiento adecuado. En los últimos años, se han realizado avances importantes en las ciencias biológicas, aportando grandes conocimientos sobre el funcionamiento de la mente y su relación con la salud física y social (WHO, 2019).

Los trastornos mentales y de la conducta envuelven diversos factores de riesgo como los sociales, psicológicos y biológicos. Recientemente en el área de la psiquiatría los factores genéticos han sido ampliamente estudiados, ya que en el último medio siglo han existido diversos puntos de vista sobre el papel de los factores genéticos y ambientales en la etiología debido a que son considerados enfermedades complejas (Blonigen *et al.*, 2005; Rutter *et al.*, 2006).

En general, el estudio de la genética molecular en las enfermedades humanas ha sido de gran apoyo al entendimiento de aquéllas con características mendelianas como el síndrome de Down, la hemofilia y la enfermedad de Huntington por mencionar algunas. Sin embargo, las enfermedades complejas resultan de la acción combinada de diversos genes, de tal manera que contribuye cada uno a un incremento o decremento modesto en su desarrollo. Además, se ha observado que el ambiente social, emocional y físico en el que un individuo se desarrolló a edad temprana o en el que se encuentra en su vida actual pueden ejercer una influencia sobre la etiología del fenotipo de interés (Owen *et al.*, 2000).

Los métodos de epidemiología genética como son los estudios de gemelos, de familias y de adopción han reportado la existencia de factores heredables en la conducta suicida (Blonigen *et al.*, 2005; Mann *et al.*, 2009). Hasta la fecha, mediante metodologías de asociación genética se han identificado diversos genes candidatos involucrados con el IS. Algunos de estos genes codifican para proteínas que se encargan de la respuesta biológica al estrés, la cual está determinada en gran medida por el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) (Pfenning *et al.*, 2005; Coryell *et al.*, 2006; Burmeister *et al.*, 2008; Mandelli y Serretti, 2013; Jokinen *et al.*, 2018).

Algunos estudios realizados en individuos con IS muestran interacción gen x ambiente (GxA) entre genes que codifican a proteínas involucradas en el eje HHA y la presencia de trauma en la infancia (TI), como el abuso y la negligencia. Lo cual sugiere que dicha interacción puede aumentar el riesgo a desarrollar IS en la edad adulta debido a la disfunción basal del eje HHA, la cual genera una reactividad deficiente al estrés aunado a eventos traumáticos presentados por el individuo en la infancia (Coryell *et al.*, 2006; Jokinen y Nordstrom, 2009; Mann y Currier, 2010).

Los resultados mostrados por los estudios de interacción GxA en el IS pueden aportar información que ayude a elucidar su etiología; para mostrar una mejor estimación del riesgo de cometer esta conducta en la población y observar como los factores de riesgo genéticos y ambientales se encuentran en interacción en el individuo. El analizar los factores ambientales a los que los seres humanos están expuestos y que pueden actuar como detonantes o precipitantes en el desarrollo de la conducta en individuos portadores de genes de susceptibilidad para el IS ampliará el conocimiento de las vías neurobiológicas y los mecanismos bioquímicos involucrados en esta conducta. La información dada por los estudios de interacción GxA en

relación al desarrollo del IS en un futuro podría ser útil para diseñar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas, partiendo del asesoramiento basado en el conocimiento de que un individuo cuente con cierta susceptibilidad genética y con el antecedente de trauma en la infancia (Hunter, 2005). Por lo tanto, el presente trabajo se enfocará en analizar la interacción GxA entre las variantes de los genes a los receptores de hormona liberadora de corticotropina tipo 1 (*CRHR1*), tipo 2 (*CRHR2*), receptor a glucocorticoides (*NR3C1*) y receptor a mineralocorticoides (*NR3C2*), que junto con tener el antecedente de un trauma en la infancia interactúan como factores detonantes en el desarrollo del IS.

V. ANTECEDENTES

Etimológicamente la palabra suicidio proviene del latín *sui* (sí mismo) y *caedere* (matar), lo que significa “matarse a sí mismo” (Corpas, 2011). La definición más aceptada es la que propuso el sociólogo Durkheim en 1887, en la cual propone al suicidio como “toda muerte que resulta por un acto positivo o negativo, realizado por la víctima misma, sabiendo que debía de producirse ese resultado”. En la actualidad, con la finalidad de homologar las definiciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define al suicidio como “El acto letal, deliberadamente iniciado y realizado por el sujeto, sabiendo o esperando su resultado y a través del cual pretende obtener los cambios deseados” (WHO, 2019).

El suicidio es un problema de salud mental a nivel mundial, estimándose que el 2% de todas las muertes en el mundo son explicadas por esta conducta (WHO, 2019). La OMS estima que un millón de individuos al año mueren por suicidio, dando como resultado una prevalencia de 14.5 muertes por cada 100,000 habitantes (WHO, 2019). El suicidio en México de 1970 a

2007 se ha incrementado en un 275%; de tal manera que, se observa una tasa de 4.2 por cada cien mil habitantes (Borges *et al.*, 2010).

1. Intento suicida

Existen múltiples definiciones del IS las cuales en el campo de la investigación pueden variar con respecto a la intención y letalidad del acto, ya que un IS puede o no resultar en una lesión que ponga en riesgo la vida (Ben-Efraim, 2011). A pesar de que existen diversas definiciones del IS, dos de ellas son usadas en general. Según la OMS, el IS es “Un acto con resultado no fatal, en el que un individuo inicia deliberadamente un comportamiento no habitual que, sin la intervención de otros, causará daño propio; o la ingesta deliberada en exceso de una sustancia prescrita rebasando las dosis terapéuticas cuyo objetivo es realizar cambios que el sujeto deseaba a través de las consecuencias físicas o reales esperadas”. Otra de las definiciones ampliamente utilizadas es la propuesta por la institución estadounidense *Food and Drug Administration*, la cual fue tomada del Algoritmo de Clasificación de Columbia de la Evaluación del Suicidio, en la que el IS se define como “Un comportamiento potencialmente auto perjudicial, asociado con al menos alguna intención de morir como resultado del acto” (FDA, 2019).

El IS cuenta con una prevalencia mundial cercana al 3.5% y se estima que de ese porcentaje hasta el 10% termina en suicidio consumado dentro de los siguientes 10 años. Además, se estima que por cada individuo que comete suicidio, diez realizan IS (Bondy *et al.*, 2006; Pandey, 2013). En México, un estudio realizado por Borges y colaboradores (2016) mediante una encuesta representativa a nivel nacional (n=56,877) observó que en los últimos 12 meses la prevalencia de ideación suicida fue del 2.3%, plan suicida de 0.8% e

IS del 0.7%. En cuanto al género, se observa que las mujeres cometen con mayor frecuencia el IS en comparación con los hombres; sin embargo, los hombres logran una mayor tasa de suicidios consumados comparado con las mujeres, con una proporción de 5:1 (Borges *et al.*, 2010).

2. Coexistencia de los trastornos psiquiátricos con el intento suicida

Se estima que aproximadamente el 90% de los individuos que presentan conducta suicida, la cual engloba la ideación suicida, el IS y el suicidio consumado, presentan algún trastorno psiquiátrico entre los que destacan la esquizofrenia, trastorno depresivo mayor (TDM) y trastorno bipolar (TBP). Particularmente, el 83% de los individuos con IS presentan criterios diagnósticos para TDM y TBP (Arsenault *et al.*, 2004), los criterios diagnósticos definidos por el DSM-IV-RT para ambos trastornos psiquiátricos se muestran en el Anexo 1. Además, también se ha mostrado riesgo a desarrollar IS en pacientes que presentan comorbilidad con distimia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno límite de la personalidad, trastorno por estrés post-traumático y trastorno por uso de sustancias (Silva *et al.*, 2013; Blasco-Fontecilla *et al.*, 2016). Aunado a lo anterior, se observa que el IS a menudo puede estar acompañado de una serie de rasgos de la personalidad como la agresividad, impulsividad e irritabilidad (Wasserman *et al.*, 2009).

3. Etiología

El suicidio es considerado una conducta compleja, la cual involucra factores sociales, ambientales y biológicos. Diversos modelos han sido postulados para elucidar la etiología de la conducta suicida. Uno de ellos es conocido como la “Teoría interpersonal psicológica del

suicidio”, la cual fue propuesta por Joiner en 2005 y propone que las personas son más vulnerables a desarrollar conductas suicidas cuando experimentan *carga percibida*; es decir, pensar que él mismo es una carga para los demás; y *pertenencia frustrada*, entendiéndose como no sentirse perteneciente al grupo donde se desarrolla. En este caso, los individuos que presentan altos niveles de ansiedad se consideran como individuos vulnerables a estos factores interpersonales y de este modo suelen ser más susceptibles al desarrollo del suicidio.

Otro de los modelos propuestos es el que define como factores de riesgo “Factores proximales y distales”, en el cual ambos actúan en conjunto para predisponer al individuo a desarrollar un IS (Turecki *et al.*, 2012). Los factores de riesgo proximales son aquéllos que en etapas próximas de la vida del individuo operan como precipitantes para el desarrollo de la conducta suicida, estos incluyen la presencia de un trastorno psiquiátrico, recientes acontecimientos en la vida del individuo que confieren estrés o generan experiencias de desmoralización y diversos factores sociodemográficos como el nivel educativo, la falta de empleo y bajos ingresos económicos (Arsenault *et al.*, 2004). Los factores de riesgo distales son los que conforman al individuo tales como la genética, el género, antecedentes familiares de suicidio, rasgos de la personalidad, un deficiente apoyo social y el TI (Turecki., 2014).

El modelo clásico y más aceptado es el denominado “Diátesis - Estrés”, en el cual se propone que el individuo a lo largo de la vida presenta un conjunto de factores predisponentes para el desarrollo de la conducta (diátesis); sin embargo, dicha conducta la expresará hasta el momento en que es sometido a factores estresantes actuando como factores detonantes (Heeringen, 2012). Algunos componentes que se encuentran dentro de la diátesis son los genéticos, epigenéticos, TI y los rasgos psicopatológicos, como la impulsividad y la agresividad.

En el caso de los factores de estrés, se encuentran las crisis psicosociales, los trastornos psiquiátricos y la ideación o IS previos.

4. Estudios neurobiológicos

La gran mayoría de los estudios relacionados con la neurobiología del suicidio han sido desarrollados en individuos con suicidio consumado (Mann *et al.*, 2009). Los estudios *post-mortem* en cerebro y líquido cefalorraquídeo de individuos con suicidio consumado comparado con no suicidas, han brindado información sobre los sistemas neurobiológicos implicados, los cuales pueden ser estudiados a diferentes niveles, como el fisiológico, bioquímico, genético y epigenético (Costanza *et al.*, 2014).

Los sistemas de neurotransmisión y neuroendocrinos que han sido mayormente estudiados en la conducta suicida son el serotoninérgico, el dopaminérgico y el eje HHA (Carballo *et al.*, 2009). En el caso del sistema serotoninérgico, el primer estudio que fue asociado al IS fue el realizado por Asberg y colaboradores (1976), donde observó una baja concentración de ácido 5-hidroxiindolacético [5-HIAA, principal metabolito secundario de la serotonina (5-HT)] con el IS violento y de alta letalidad. Un meta-análisis realizado por Mann y colaboradores (2006) muestra que individuos con TDM que presentan niveles de 5-HIAA por debajo de la media en líquido cefalorraquídeo tienen 4.5 veces más probabilidades de cometer un IS en comparación con individuos que presentan niveles superiores a la media. Aunado a lo anterior, en cerebros de víctimas de suicidio se ha observado una menor concentración de transportadores de 5-HT en la corteza prefrontal, el hipotálamo, la corteza occipital y el tronco cerebral (Mann *et al.*, 1996). Además, se han reportado alteraciones en la cinética de unión dada por la conformación de diversos subtipos

de receptores a 5-HT en cerebros de víctimas de suicidio comparados con individuos no suicidas (Arango *et al.*, 2003; Mann y Currier, 2010; Costanza *et al.*, 2014).

En cuanto al sistema dopaminérgico, se han reportado bajos niveles de ácido homovanílico [HVA, metabolito principal de la dopamina (DA)] en individuos con historia de conducta suicida comparados con individuos controles (Roy *et al.*, 1985). Además, se reportó una reducción de la concentración de DA en los ganglios basales, posiblemente resultado de los niveles bajos de ácido hidroxifenilacético (metabolito secundario de DA) en cerebros de individuos suicidas comparados con controles (Suda *et al.*, 2009). En el caso de los receptores de DA, se ha asociado el aumento de receptores tipo D2 con el riesgo a desarrollar IS en individuos que presentan antecedentes familiares de alcoholismo (Ernest *et al.*, 2009). Por otro lado, se ha observado una reducción significativa en el transporte de DA y el incremento de la expresión de receptores D2 y D3 en la amígdala de sujetos con TDM que presentan al menos un IS (Costanza *et al.*, 2014); mientras que otro grupo, reporta una reducción en la concentración de DA en el núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens de individuos con IS, con IS y TDM y con alta agresividad (Sher *et al.*, 2006; Ryding *et al.*, 2008).

Debido a estas evidencias, se sugiere una disfunción del sistema serotoninérgico y dopaminérgico en individuos con IS (Bondy *et al.*, 2006); sin embargo, los resultados no son concluyentes y se sugiere que existen más sistemas neurobiológicos involucrados; siendo uno de ellos el eje HHA, cuya alteración en su funcionamiento ha cobrado relevancia en las últimas décadas en cuanto a su relación con la conducta suicida.

4.1 Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Existen diversos estudios neurobiológicos en los que se involucra al eje HHA en el desarrollo de la conducta suicida. Uno de ellos al utilizar resonancia magnética funcional transcraneal, mostró una hiperactivación de neuronas secretoras de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el núcleo paraventricular (PVN) hipotalámico y un incremento en la expresión del RNAm de dicho péptido en pacientes con IS y depresión o TBP (Wang *et al.*, 2008). Además, se ha observado un decremento del contenido de RNAm del receptor a glucocorticoides (GR) en el hipocampo de individuos que murieron por suicidio comparado con individuos que murieron por otras causas (McGowan *et al.*, 2009). Por otro lado, se observó un número menor de sitios de unión a CRH en cortes histológicos de corteza prefrontal de individuos suicidas depresivos al compararlos con individuos controles (Nemeroff *et al.*, 1988). Otro estudio, reportó hipertrofia cortical en pacientes suicidas comparada con individuos controles (Szigethy *et al.*, 1994). En el caso de estudios en individuos con IS se han observado niveles incrementados de CRH en el líquido cefalorraquídeo en comparación con individuos que no presentan esta conducta (Brunner *et al.*, 2001). Aún más, aquellos individuos con hiperactividad del eje HHA evidenciado por la prueba de supresión con dexametasona presentaron aproximadamente 14 veces más riesgo de suicidio comparados con los sanos (Coryell y Schlessler, 2001). Por otra parte, los índices de disfunción del eje HHA han sido asociados a la gravedad de la psicopatología y con un IS más violento y agresivo (Roy, 1992; Nelson y Davis, 1997). Estos datos sugieren que la conducta suicida se encuentra estrechamente relacionada con alteraciones en el eje HHA, el cual es el principal regulador de la respuesta al estrés (Breen *et al.*, 2015).

4.2 Estrés y modulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Con el transcurso del tiempo el estrés ha sido abordado desde una perspectiva psicológica y psiquiátrica, en la que debido a las alteraciones que provoca en la persona se puede definir como “un estado subjetivo y fisiológico caracterizado por una combinación de sentimientos de disgusto y alta excitación”, que al presentarse por largos periodos puede generar efectos nocivos en la salud mental y física (Van Laethem *et al.*, 2017).

Selye (1936) analizó la reacción de los individuos ante el estrés y propuso el síndrome general de adaptación, el cual se divide en tres etapas. La primera es la reacción de alarma, en la que el individuo ante el evento estresante se prepara para la lucha o la huida; la segunda etapa es de adaptación, y consta de la resistencia a la presión que el individuo presenta ante el evento estresante; y por último aquella en la que el sujeto sufre agotamiento, ya que su cuerpo resiente el desgaste debido a la tensión generada por el estresor.

Como se mencionó con anterioridad el principal regulador biológico del estrés es el eje HHA. Cuando el individuo percibe el estrés, el eje HHA es activado a partir de la secreción de CRH y arginina-vasopresina procedente del PVN del hipotálamo. La disponibilidad biológica de CRH es regulada en gran medida por la proteína de unión a CRH, la cual se encuentra ampliamente distribuida por todo el cuerpo. Un porcentaje de la CRH forma un complejo con la proteína de unión, mientras que el resto es transportado y liberado hacia el sistema porta-hipofisiario donde estimula a la hipófisis anterior a través de sus receptores CRHR1 y CRHR2 (Behan *et al.*, 1997; Westphal y Seasholtz, 2006) para incrementar la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) hacia la circulación. Posteriormente, la ACTH viaja por torrente sanguíneo hasta la corteza adrenal para estimular la producción de cortisol, lo cual estimula el estado de alerta. El cortisol cuenta con diferentes dianas, una de ellas es el hipocampo donde

realiza la interacción con los receptores a mineralocorticoides (MR) y a glucocorticoides (GR), esta región cerebral que tiene conexiones inhibitorias hacia el PVN sobre la actividad del eje. El cortisol actúa por medio de retroalimentación negativa en el hipotálamo y adenohipófisis para inhibir la síntesis y liberación de CRH y ACTH, respectivamente (Turecki, 2014). Una vez que el cortisol interactúa con los GR, éstos son translocados del citoplasma al núcleo por medio de un complejo molecular que incluye a la proteína de unión 5 a FK506 [FKBP5 (nomenclatura de clasificación de fármacos inmunosupresores)] y una cochaperona de hsp90 (proteína de choque térmico 90), con la finalidad de facilitar la transcripción de genes de respuesta al estrés (Binder, 2009). La respuesta al estrés es regulada constantemente en el individuo con la finalidad principal de incrementar la posibilidad de su supervivencia; sin embargo, la respuesta puede ser deficiente debido a alteraciones basales de los genes involucrados en el funcionamiento del eje HHA y/o debido a que el individuo haya estado expuesto a uno o a varios factores estresantes en repetidas ocasiones o por tiempos prolongados, como lo puede ser el TI.

4.3 Trauma en la infancia y el HHA

Existen diversos factores que afectan la funcionalidad basal y reactividad del eje HHA entre los que destacan la edad, el género, niveles endógenos y exógenos de esteroides sexuales, embarazo, lactancia, tabaquismo, consumo de alcohol y café, uso de drogas, tipo de alimentación, factores sociales, intervenciones psicológicas, personalidad, respuestas subjetivas agudas al estrés psicológico, estados de estrés crónico, psicopatologías y el TI (Braquehais *et al.*, 2012).

El TI se refiere a la experiencia adversa que un individuo en su etapa de niñez o adolescencia experimenta en uno o varios eventos, causándole daño o amenaza a su bienestar

físico y/o emocional (Bernstein *et al.*, 1994). Se estima que los individuos que tienen el antecedente de un TI muestran de un 10 a un 40% mayor probabilidad de desarrollar una conducta suicida (Brezo *et al.*, 2008b). Los eventos traumáticos en la vida temprana que han sido más relacionados con el IS son el abuso emocional, físico y sexual y la negligencia física y emocional (Prieto y Tavares, 2005; McGowan *et al.*, 2009; Porto *et al.*, 2014).

Un estudio longitudinal realizado por Fergusson y colaboradores (2000), mostró que los niños con antecedentes de abuso sexual y/o físico durante la infancia, tienen más probabilidades de manifestar IS en la edad adulta. También se estimó una prevalencia de conductas suicidas en estudiantes con abuso en la infancia del 34%, comparada con 18% entre aquellos sin antecedentes de abuso. Este mismo estudio mostró que los individuos con exposición continua al abuso emocional durante la infancia mostraron un mayor riesgo a desarrollar IS al ser comparados con sus pares sin este tipo de estresor (Jeon *et al.*, 2009).

El TI *per se*, genera un ambiente estresante el cual puede llevar a la activación de los mecanismos de regulación del estrés, como lo es el eje HHA (Turecki *et al.*, 2012). Diversos estudios en relación con el TI han mostrado asociación con el eje HHA (Currier y Mann, 2008; Heim *et al.*, 2010), observándose hiperactivación del eje en individuos con abuso y negligencia infantil (Carpenter *et al.*, 2009; Tyrka *et al.*, 2009; Faravelli *et al.*, 2010; Wilson *et al.*, 2011). Dichos estudios sugieren que cuando un individuo fue víctima de TI, presenta una hiperactivación del eje HHA, por lo que no podría reaccionar de forma adecuada ante estímulos adversos; de tal manera, que estos factores estresantes podrían generar un aumento en el riesgo de desarrollo un IS.

4.4 Ansiedad y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

La ansiedad es una sensación o un estado emocional normal ante determinadas situaciones que percibe el individuo como amenazantes y que constituye una respuesta habitual a diferentes situaciones cotidianas estresantes. El presentar ansiedad es normal ya que da paso a conductas de seguridad, resolutivas y de adaptación. Sin embargo, la ansiedad patológica tiene una presentación irracional, ya sea porque el estímulo está ausente, la intensidad es excesiva con relación al estímulo o la duración es injustificadamente prolongada y la recurrencia inmotivada, mostrándose superada la capacidad adaptativa de la persona, teniendo como resultado un grado evidente de disfuncionalidad (Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el Adulto, 2010). De tal manera, que el individuo que presenta estrés comúnmente genera ansiedad; sin embargo, el individuo que padece de ansiedad patológica no necesariamente presenta estrés.

Durante los últimos años se ha obtenido evidencia sobre la relación que existe entre los eventos traumáticos tanto en la vida adulta como en la infancia y el aumento en la vulnerabilidad de padecer ansiedad patológica (Hindmarch, 2001). Un estudio longitudinal desarrollado por Brezo y colaboradores (2008a) en 1144 individuos franco-canadienses, muestra una asociación entre haber presentado altos niveles de ansiedad en la adolescencia y haber presentado al menos un IS en la edad adulta, en comparación con individuos sin ansiedad. Un modelo propuesto por Turecki (2012), sugiere que cuando el eje HHA se encuentra hiperactivado, se desarrollan rasgos ansiosos, los cuales a la vez pueden ser mediadores del IS. Algo importante a notar es que se sugiere que los individuos que han presentado TI, muestran hiperactivación del eje HHA, lo que a su vez se ha asociado con altos niveles de ansiedad y esto podría estar provocando el desarrollo del IS.

4.5 Interconectividad de los sistemas neurobiológicos implicados en el IS

La evidencia científica sugiere tres factores de riesgo biológicos en el desarrollo de la conducta suicida en pacientes con trastornos del estado del ánimo, los cuales son, la hiperactivación del eje HHA y el déficit en los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico (Pitchot *et al.*, 2003); sin embargo, es de importancia puntualizar que dichos sistemas neurobiológicos no son independientes entre ellos ya que se encuentran interconectados.

El sistema serotoninérgico y el dopaminérgico cuentan con inervaciones directas con el eje HHA; de tal manera que se encuentran interconectados. En el caso particular de como se encuentra inmiscuido el sistema serotoninérgico es debido a que la función hipocampal es modulada por proyecciones serotoninérgicas principalmente del núcleo dorsal del rafe en el cerebro medio (Sher, 2007, Joëls y De Kloet, 1992). Los glucocorticoides, como el cortisol, modulan la actividad del sistema rafe-hipocampo de diversas maneras. Dichos efectos son mediados por receptores a corticosteroides incluyendo a los GR y MR localizados en el hipocampo y otras estructuras corticales (Joëls y De Kloet, 1992, Lopez *et al.*, 1998). En condiciones fisiológicas el aumento transitorio de las concentraciones de corticosteroides, inducido por estrés, da como resultado la ocupación de los receptores de corticosteroides, más comúnmente GR, permitiendo una mayor actividad del sistema rafe-hipocampo. Las acciones de estimulación dada por los corticosteroides incluyen una mayor capacidad de respuesta de las neuronas del hipocampo a la estimulación del receptor 5-HT_{1A}, la autoinhibición atenuada de 5-HT y un efecto permisivo sobre los aumentos inducidos por el estrés en la liberación de 5-HT. En concentraciones agudas, los glucocorticoides regulan la excitabilidad neural y alteran los comportamientos dependientes del hipocampo, como la memoria espacial; sin embargo, las concentraciones de corticosteroides crónicamente elevadas perjudican la neurotransmisión

serotoninérgica. El efecto modulador de glucocorticoides sobre el número y la función del receptor 5-HT_{1A} sugiere una posible relación causal entre las alteraciones del eje HHA y la reducción en la expresión del receptor 5-HT_{1A}, lo cual ha sido demostrado mediante estudios en roedores (Joëls y De Kloet, 1992). Se ha observado que los niveles crónicos de corticosteroides deterioran la morfología del hipocampo y la cognición (Lopez *et al.*, 1998). Se ha observado que una continua hiperactividad del eje HHA en pacientes con trastornos afectivos puede disminuir la unión del ligando con el receptor 5-HT_{1A}, en parte por una reducción en la expresión génica. Es importante mencionar que, el RNA del 5-HT_{1A} se ha observado disminuido en hipocampo de individuos suicidas con TDM (Sher, 2007).

Si bien los efectos inhibitorios de los corticosteroides en la función del receptor 5-HT_{1A} se han demostrado, la hiperactividad del eje HHA como responsable de la reducción de la actividad serotoninérgica en los pacientes con IS y trastornos del estado del ánimo no ha sido totalmente elucidada. Sin embargo, aunque se hubiera confirmado la hipótesis de que el aumento en la concentración de cortisol conduce a una función reducida de 5-HT, esta hipótesis no ha podido aclarar por qué aproximadamente dos tercios de los pacientes con antecedentes de conducta suicida no presenta dicha deficiencia. Algunos estudios han sugerido que un aumento crónico de cortisol podría estar implicado con al desarrollo del IS violento (Holsboer, 1995). Sin embargo, el considerar únicamente la desregulación de un sistema neurobiológico como factor etiológico para el desarrollo del IS puede ser restrictivo ya que la hiperactividad del eje HHA no es específica de un diagnóstico o conducta psiquiátrica en particular (Duval *et al.*, 2002). De tal manera que, se sugiere el estudio de diversas vías neurobiológicas en el desarrollo del IS de acuerdo a los diferentes subtipos.

Es importante mencionar que el hipotálamo y la hipófisis no cuentan únicamente con una función directa con las glándulas adrenales. Otra de las glándulas con la que interactúan es la tiroides, constituyendo el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT). En dicho eje, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotropina (TRH) la cual viaja por el sistema porta hipofisario a la eminencia media en la glándula hipofisaria anterior donde estimula la síntesis de hormona sintetizadora de tirotropinas (TSH), la cual por torrente sanguíneo llega a la tiroides para estimular la síntesis de triyodotironina (T3), tiroxina (T4) y calcitonina, las cuales cuentan con diversas dianas. Se ha observado que el eje HHT se encuentra alterado en pacientes con depresión, observándose que una cuarta parte de los pacientes con depresión presenta disminución de hasta el 70% de TSH en respuesta a la administración exógena de TRH, sugiriendo que la reducción de TSH inducida por TRH puede reflejarse en la regulación a la baja de los receptores a TRH en la hipófisis secundaria a un prolongado incremento de la estimulación de TRH en el hipotálamo (Loosen y Prange, 1982; Duval *et al.*, 1996). Con base en estudios realizados en animales, se propone que la 5-HT tiene efectos sobre la regulación central de la secreción de TRH predominantemente inhibitorios; de tal manera que se sugiere que, una función serotoninérgica reducida podría conducir a la hipersecreción de TRH y por lo tanto a un decremento de la respuesta de TSH (Duval *et al.*, 2002). En el contexto específico del TDM el aumento de las hormonas del eje HHT como lo es el aumento de la secreción de TRH y de las concentraciones de hormonas como T3 y T4 pueden considerarse como un mecanismo compensatorio para corregir los desbalances en relación con la actividad reducida de 5-HT a nivel central. Es importante mencionar que en este enfoque se pueden definir dos situaciones dependientes del fenotipo analizado. La primera es que los mecanismos compensatorios sean efectivos en los pacientes con TDM, que una señal que en este caso es la disminución de la

función serotoninérgica pueda conducir a una serie de modificaciones biológicas como un aumento de la actividad del eje HHT. Dichas modificaciones pueden entenderse como un proceso de reparación destinado a restaurar el funcionamiento del sistema serotoninérgico. La segunda situación es que los mecanismos compensatorios no sean efectivos y que en este caso la disfunción serotoninérgica permanezca; en los pacientes deprimidos que muestran antecedente de conducta suicida, se ha observado que la alteración del sistema serotoninérgico puede entenderse como una falla de los mecanismos compensatorios (Griffiths, 1985; Duval *et al.*, 1994).

Con base en lo mostrado con anterioridad se puede mencionar que el eje HHT es dinámico, ya que mantiene interacciones con el sistema serotoninérgico. Sin embargo, no es con el único sistema con el que mantiene interacción, ya que se ha observado que el sistema dopaminérgico también está estrechamente relacionado con los mecanismos compensatorios del eje HHT. Es sabido que el sistema dopaminérgico mesolímbico desempeña un papel clave en el comportamiento motivacional y dirigido. En pacientes deprimidos se ha observado que la disminución del funcionamiento del sistema dopaminérgico puede estar involucrado en la anhedonia y apatía (Willner, 1995). La interacción existente entre el sistema serotoninérgico y dopaminérgico a nivel hipotalámico es compleja y hasta la fecha no elucidada en su totalidad, estudios han demostrado que los receptores a DA D2 estimulan la liberación de TRH del hipotálamo y decrementan la producción de TSH en hipófisis. A su vez, la TRH y las hormonas tiroideas estimulan el sistema dopaminérgico e inducen una regulación negativa de los receptores D2 (Willner, 1995). En pacientes con TDM comparado con controles sanos se observó una menor respuesta de TRH y TSH y una baja supresión de Prolactina inducida por apomorfina, la cual es una molécula que actúa como agonista principalmente del receptor

dopaminérgico D2 y D3 y parcial del receptor D1, disminuye la prolactina y estimula la hormona del crecimiento, ACTH y la secreción de cortisol. La baja supresión de prolactina puede ser traducida como un índice indirecto del decremento de la función del receptor dopaminérgico D2 a nivel central a nivel de la hipófisis. Esta deficiencia puede sugerir un déficit en la sensibilidad del receptor D2 en la hipófisis en pacientes deprimidos o una regulación a la baja de los receptores D2 secundaria al incremento presináptico de DA (Mokrani *et al.*, 1995). La hiperactividad del eje HHT y la desregulación de la dopamina en la vía tuberoinfundibiliar, la cual es una de las cuatro vías dopaminérgicas que transcurre del núcleo arcuato del hipotálamo mediobasal hasta la eminencia media la cual es la porción mas inferior del hipotálamo, es compatible con la disminución de la función de los receptores a TRH y D2 dopaminérgico, posiblemente secundaria a aun aumento de la concentración de TRH, dado que TRH estimula el sistema dopaminérgico e induce la regulación negativa de los receptores D2 (Duval *et al.*, 2002). Un estudio realizado por Duval y colaboradores (2002) en el cual se compararon pacientes con TDM con IS, pacientes con TDM sin IS y controles sugieren que, si en pacientes con TDM sin IS existe baja funcionalidad de los receptores a dopamina D2 a nivel hipotalámico e hipofisario, la deficiencia de respuesta de hormona del crecimiento, ACTH y cortisol en la prueba de apomorfina sugeriría una regulación positiva de otros subtipos de receptores a DA, como el D1, en el hipotálamo. De hecho, la respuesta de hormona del crecimiento, ACTH y cortisol a apomorfina refleja principalmente la estimulación de las hormonas liberadoras hipotalámicas como la hormona liberadora de hormona liberadora del crecimiento y CRH en lugar de un efecto directo sobre la hipófisis. Además, la respuesta de que la respuesta de cortisol a apomorfina correlaciona con ACTH, lo cual se puede considerar como un índice de la función central dopaminérgica conectada con la regulación del eje HHA. Con base en estos resultados

en pacientes depresivos sin antecedentes de IS se sugiere que la eficiencia de los mecanismos compensatorios requiere un equilibrio funcional entre el eje HHT y el sistema dopaminérgico. El grupo de pacientes con TDM y que presentaron intento suicida, la ausencia de un vínculo funcional entre la actividad del eje HHT y el sistema dopaminérgico a nivel hipotalámico puede desempeñar un papel en la fisiopatología del comportamiento suicida. Sin embargo, la mitad de los pacientes del grupo con IS presento funcional de ambos sistemas, lo que sugiere que este requisito no es suficiente en la eficacia de los mecanismos compensatorios (Duval *et al.*, 2002).

Estudios más recientes se han enfocado en analizar como el eje HHT pudiera estar implicado en el desarrollo de la conducta suicida. Corrêa y colaboradores (2002) analizaron la concentración de prolactina con la finalidad de analizar de manera indirecta la función del sistema serotoninérgico en pacientes esquizofrénicos, los cuales fueron divididos en pacientes con y sin IS, observando en los pacientes con IS presentaron una menor concentración de Prolactina sugiriendo una disminución en la actividad del sistema serotoninérgico a nivel central y de manera indirecta una deficiencia del eje HHT. Otro estudio comparó la concentración de hormonas tiroideas circulantes en pacientes con y sin IS con TDM y en individuos controles, mostro la presencia de una menor concentración de T3 y T4 en pacientes que presentaron un IS reciente en comparación con los grupos sin IS, lo cual sugiere la presencia de desregulación del eje HHT en un tipo de IS específico (Duval *et al.*, 2010). Pompilli y colaboradores (2012), realizaron un estudio en el cual incluyeron a diversos pacientes con y sin IS con diversos trastornos psiquiátricos primarios, donde compararon los niveles de hormonas tiroideas circulantes, mostrando que en aquellos individuos con IS se observaba una menor concentración de T3 y Prolactina, lo cual podría indicar que el sistema de compensación de 5-HT no se encuentra funcionando de manera adecuada en pacientes con IS. Finalmente, Duval y

colaboradores (2017), analizaron en pacientes con y sin IS con TDM la respuesta de TSH y Prolactina. Los resultados obtenidos sugieren que existe una reducción de TRH en hipotálamo en pacientes que presentaron IS violento comparados con pacientes sin IS. Con base en los estudios citados con anterioridad se puede inferir que la conducta suicida es una entidad que integra diversas disfunciones dentro de sistemas neurobiológicos como lo son el eje HHA, el sistema serotoninérgico, el eje HHT y el sistema dopaminérgico.

La conducta suicida es una entidad multifactorial, la cual implica diversas desregulaciones de sistemas neurobiológicos implicados en su etiología. Algunos trastornos psiquiátricos o conductas suelen compartir desbalances en sistemas específicos como lo son el sistema serotoninérgico y el sistema dopaminérgico. Además, se han realizado diversos estudios en los cuales se analiza un solo sistema neurobiológico en relación con la conducta suicida, en los cuales se han mostrando discrepancias en resultados. Lo que se ha sugerido que, para intentar elucidar la etiología de la conducta suicida, es necesario la realización de análisis de subgrupos fenotípicos particulares, como lo es el IS; realizando principal énfasis en su clasificación como puede ser la periodicidad, la letalidad, intencionalidad y la afectación de rasgos psicopatológicos como lo son la agresividad y la impulsividad, ya que se sugiere que cada subtipo de IS puede contar con sus propios factores etiológicos (Duval *et al.*, 2017).

5. Epidemiología genética de la conducta suicida

Aproximadamente el 10% de los individuos que muestran conducta suicida no presentan algún trastorno mental por lo que se sugiere que dicha conducta cuenta con su propia etiología genética (Pandey, 2013). A pesar de la existencia de diversos factores de riesgo asociados con

el IS aún no se explica en su totalidad este comportamiento, debido a que es complejo. Dentro de los factores de riesgo biológicos, se ha sugerido que los factores hereditarios pueden estar estrechamente involucrados en el despliegue de la conducta suicida (Ernest *et al.*, 2009).

La epidemiología genética se define como “la disciplina que se ocupa de comprender como los factores genéticos interactúan con el ambiente en el contexto de la enfermedad en las poblaciones. Su estudio incluye identificar las causas de las enfermedades hereditarias, su distribución y control en el origen de fenotipos complejos” (Wyszynski, 1998). Una de sus vertientes de la epidemiología genética es la genética psiquiátrica, la cual estudia el papel de la genética en el desarrollo de los trastornos mentales, siendo su principal objetivo el comprender las causas de los trastornos psiquiátricos para en un futuro poder desarrollar tratamientos personalizados basados en perfiles genéticos (Burmeister *et al.*, 2008). La evidencia aportada por los estudios de epidemiología genética sugiere que la heredabilidad de la conducta suicida es de un 30 a un 50%, lo cual parte de estudios realizados en familias, en gemelos y de adopción (Mann *et al.*, 2009).

5.1 Estudios de familias

Los estudios de familias tienen como principal objetivo el analizar la agregación del fenotipo de interés en familias. El indicador más común de agregación familiar es la relación de riesgo relativo, el cual es calculado como la tasa de un trastorno en los familiares de las personas afectadas comparado con los riesgos en la población general (Flores *et al.*, 2012). El grado de relación genética entre los familiares se basa en la proporción de genes compartidos entre un pariente en particular y un miembro de la familia afectado (probando). Los parientes de primer grado comparten el 50% de sus genes en común, los de segundo grado el 25% de sus genes y

los de tercer grado, el 12.5%. Si la enfermedad es totalmente atribuible a los genes, debe haber una disminución del 50% en el riesgo de enfermedad con cada aumento sucesivo en el grado de relación, de primero a segundo a tercero y así sucesivamente. Esta información puede utilizarse para obtener estimaciones del riesgo de recurrencia familiar dentro y entre generaciones en función de la prevalencia de la enfermedad en la población. Los valores de prevalencia derivados de estudios familiares de muchos trastornos psiquiátricos tienden a variar de 2 a 5 veces más riesgo a desarrollar la enfermedad en individuos con antecedentes familiares comparado con la población sana (Merikangas y McClair, 2012).

En 1996, Brent y colaboradores realizaron el primer estudio en el cual se investiga la agregación familiar del suicidio y la agresividad; su muestra estaba compuesta por adolescentes que habían cometido suicidio y al menos un familiar de primer grado presentaba conducta suicida, la cual compararon con una muestra control. En dicho estudio se observó que los individuos con una mayor frecuencia de intentos suicidas, también presentan mayor agresividad comparado con los controles, lo cual sugiere que la transmisión genética de la conducta suicida y de la agresión se encuentran relacionadas. Un estudio similar, pero realizado en población adulta, muestra que los individuos con algún trastorno psiquiátrico y con algún familiar que hubiera cometido suicidio tienen diez veces más probabilidad de cometer un IS a pesar de encontrarse en tratamiento psiquiátrico (Kim *et al.*, 2005). Mittendorfer y colaboradores (2008) analizaron 14,440 individuos con IS y observaron que aquellos individuos con antecedentes familiares de suicidio consumado tenían entre 1.9 a 3.4 veces más riesgo de cometer al menos un intento, mientras que aquellos con antecedentes heredofamiliares de IS mostraron un riesgo de 1.8 a 1.9 veces más, lo cual sugiere que tanto el suicidio consumado como el IS cuentan con factores genéticos heredables. Aunado a lo anterior, se tienen registros de familias en las cuales

se ha mostrado la agregación de la conducta suicida de padres a hijos incluso en ausencia de algún trastorno psiquiátrico (Brent y Melhem, 2008).

5.2 Estudios de gemelos

Existen dos tipos de gemelos, los monocigóticos y los dicigóticos. En el caso de los gemelos monocigóticos, ambos hermanos comparten el 100% de la información genética. En contraste, los gemelos dicigóticos es del 50% de sus genes. Sin embargo, las tasas de concordancia teóricas no son las que se observan en los estudios de gemelos, lo cual no indican la existencia de factores ambientales. Una tasa de concordancia más alta para gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos indica la existencia de factores genéticos implicados en el fenotipo de interés. En este tipo de modelos es posible calcular el porcentaje que aportan los ambientes compartidos por los gemelos, como el entorno familiar; y lo que aporta el ambiente no compartido, como, por ejemplo, el tipo de amistades en el que se desenvuelve (Faraone *et al.*, 2002). Toda esta información nos permite calcular la varianza genética y ambiental en el desarrollo del fenotipo.

Roy y colaboradores (1991), reportaron una concordancia de suicidio en gemelos monocigotos del 11% mientras y en gemelos dicigotos del 2%, los cuales fueron colectados principalmente del Registro Nacional de Gemelos y el *Minnesota Twin Loss Study*. El mismo grupo de investigación en 1995 analizó la presencia de IS a lo largo de la vida de individuos que tuvieran un gemelo que murió por suicidio. Además, se observó que el 38% de los individuos con antecedente de IS reportaron suicidio consumado en su gemelo monocigoto (Roy *et al.*, 1995). Por último, Roy y Segal (2001) realizan un estudio con individuos sin trastornos psiquiátricos, incluyendo 13 gemelos monocigotos y 15 dicigóticos procedentes de Estados

Unidos y Canadá. Los resultados muestran una tasa de concordancia de suicidio o IS mayor en gemelos monocigotos que en los gemelos dicigóticos; sin embargo, el tamaño de muestra es pequeño y deberá de tomarse con cautela. Por otra parte, Fu y colaboradores (2002) en una muestra del “*Vietnam Era Twin Registry*” analizaron modelos en gemelos la heredabilidad de ideación y del IS y la influencia del ambiente familiar y de la exposición al combate. Los resultados de este estudio mostraron una heredabilidad para la ideación suicida del 36% mientras que para el IS fue del 17%; además, se observó que el factor ambiental familiar explica el 19% de la contribución al riesgo del IS.

Los estudios en gemelos apoyan la base genética de la conducta suicida y sugieren que puede ser independiente de la heredabilidad de los trastornos psiquiátricos, sin dejar de lado la contribución de los factores ambientales.

5.3 Estudios de adopción

Los estudios de adopción tienen la capacidad de determinar si existen factores biológicos o ambientales para explicar el desarrollo de determinado trastorno o conducta. Si la carga genética es importante, entonces se observará una concordancia genética entre los padres biológicos y el individuo adoptado, pero no con los padres adoptivos. Mientras que, si la cultura, la educación y los ambientes sociales contribuyen en el desarrollo de una conducta, entonces hablamos de riesgos ambientales, lo cual se identificará por la concordancia entre el sujeto adoptado y sus padres adoptivos. Del mismo modo, en otro tipo de modelos de adopción, si los factores genéticos se encuentran implicados en algún trastorno, la tasa de la enfermedad debería ser mayor en los hijos adoptados de padres enfermos en comparación con los hijos adoptados de padres sanos (Faraone *et al.*, 2002).

Existen pocos estudios de adopción en relación al efecto del ambiente en el comportamiento suicida. Schulsinger y colaboradores (1979), utilizan el Registro Danés de Adopciones para comparar 57 individuos adoptados que cometieron suicidio con 57 individuos adoptados sin antecedentes de conducta suicida. En cuanto a los adoptados con conducta suicida, 21% de los padres biológicos se suicidaron, mientras que en el caso de los individuos sin conducta suicida solo el 3% cometieron suicidio. Wender y colaboradores (1986), compararon 71 individuos adoptados con trastornos afectivos contra 71 individuos adoptados sin trastornos afectivos. Los datos muestran un incremento de 15 veces más la probabilidad de desarrollar suicidio en los individuos adoptados de padres biológicos con suicidio. Estos dos estudios muestran que el presentar antecedentes heredofamiliares de suicidio aumenta el riesgo a desarrollar conducta suicida. De tal manera, que los estudios en adopción aportan información sobre el principal tipo de riesgo, genético o ambiental, en el desarrollo del IS.

5.4 Genes candidatos

Con base en los estudios neurobiológicos presentados previamente en los que se involucra al eje HHA y la heredabilidad de la conducta suicida, se ha sugerido diversos genes candidatos que codifican para proteínas involucradas en el funcionamiento del eje HHA en el IS. No es de sorprender que varios de estos genes se han involucrado con el desarrollo de trastornos afectivos, ya que con alta frecuencia coexisten y/o comparten rasgos psicopatológicos con el IS (Mandelli y Serretti, 2013). Para la finalidad de este proyecto los genes candidatos seleccionados fueron *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2*.

5.5 Genes de los receptores a hormona liberadora de corticotropina tipo 1 y 2

Vale y colaboradores (1981) descubrieron al receptor de CRH, el cual es considerado como el principal mediador de los efectos del estrés sobre el eje HHA. Dentro de los miembros de la familia de los neuropéptidos CRH, los más estudiados han sido la CRH y la urocotina (Ucn) (Vaughan *et al.*, 1995). La acción biológica de CRH y Ucn es mediada por la unión a dos tipos de receptores acoplados a proteínas G, CRHR1 y CRHR2; los cuales tienen diversos patrones de expresión y funciones fisiológicas. El receptor CRHR1 presenta alta afinidad a CRH y a la Ucn, mientras que CRHR2 presenta una mayor afinidad a Ucn que a CRH (Reul y Holsboer, 2002). El CRHR1 se expresa en el sistema nervioso central en las regiones de la Neocorteza, Bulbo Olfatorio, Hipocampo, Corteza Cerebral, estructuras límbicas subcorticales de la región septal y de la Amígdala, en los núcleos del tronco cerebral y el Cerebelo (Potter *et al.*, 1994). El CRHR2 se expresa en el sistema nervioso periférico y en las estructuras subcorticales, los núcleos septales laterales y el Hipocampo (Lovenberg *et al.*, 1995). Las proteínas codificadas por los genes *CRHR1* y *CRHR2* constan de siete hélices transmembranales funcionalmente acopladas a adeniliclasa a través de proteínas G. Respecto al *CRHR2*, dos variantes por edición (*splicing*) alternativa del gen han sido identificadas; *CRHR2 α* cuya distribución abarca los pulmones, la piel, el sistema renal y el sistema sexual de ambos géneros y la *β* con una distribución irregular en el cerebro (Lovenberg *et al.*, 1995).

El gen *CRHR1* se encuentra mapeado en la región 17q21.31, cuenta con catorce exones y trece intrones. Merali y colaboradores (2004) observan reducidos niveles de RNAm de *CRHR1* en la corteza frontopolar de individuos suicidas depresivos. Otro estudio mostró expresión similar en la hipófisis anterior de suicidas depresivos y controles (Hiroi *et al.*, 2001).

Finalmente, la expresión de CRHR1 es menor en el núcleo amigdaloides basolateral frontal de víctimas de suicidio comparado con controles (Roseboom *et al.*, 2005). Aunado a lo anterior, se han identificado diversas regiones polimórficas en el gen *CRHR1* las cuales han sido asociadas con el IS, el TI y con susceptibilidad a desarrollar trastornos del estado del ánimo principalmente los polimorfismos rs110402, rs1640665 y el rs242924; tanto de manera individual como en análisis por haplotipos (De Luca *et al.*, 2010; Wasserman *et al.*, 2009; Ludwig *et al.*, 2018).

Con respecto al gen *CRHR2*, se encuentra localizado en el cromosoma 7q14.3 y cuenta con dieciséis exones y quince intrones. Hasta la fecha, se han realizado tres estudios en relación con la expresión del gen *CRHR2* en pacientes suicidas. En el primero fue realizado en corteza frontopolar de individuos suicidas con depresión comparado con controles (Merali *et al.*, 2004), en el segundo en hipófisis anterior de suicidas depresivos contra controles (Hiroi *et al.*, 2001) y el tercero fue núcleo amigdaloides basolateral frontal de suicidas comparado con controles (Roseboom *et al.*, 2005), en todos ellos no se observaron diferencias significativas en los niveles de expresión génica del *CRHR2*. Dicho gen, cuenta con regiones polimórficas como el rs2190242, rs2284217 y el rs2014663 que han sido asociadas tanto de manera individual como por análisis de haplotipos al IS y al TI (Villafuerte *et al.*, 2002; De Luca *et al.*, 2010).

5.6 Gen del receptor a glucocorticoides

El GR pertenece a la familia de receptores nucleares activados por hormonas, y el cortisol es su principal ligando. Este receptor cuenta con un dominio central de transactivación N-terminal, el cual contiene una región denominada AF-1, cuyas funciones son la activación de la transcripción de genes, reclutar diversas proteínas que permiten la transcripción y ser una diana para llevar a cabo modificaciones post-traduccionales. Además, presenta un dominio

central de unión al DNA que contiene dos dedos de zinc implicados en la unión al DNA, la translocación del propio receptor al núcleo y su dimerización. Este receptor también cuenta con un dominio C-terminal de unión al ligando, el cual contiene una región denominada AF-2 de activación de la transcripción (de Kloet y Joëls, 2017).

El gen *NR3C1* codifica para el GR y se localiza en la región cromosomal 5q31.3, cuenta con nueve exones y ocho intrones. El último exón se encuentra sujeto a un proceso de edición (splicing) alternativa, la cual da como resultado a las variantes del receptor GR α y GR β ; el segundo difiere del primero únicamente en el extremo carboxilo terminal, el cual contiene una composición de aminoácidos diferentes y es más corto, motivo por el que no puede unirse a los glucocorticoides. El GR α es considerado como la isoforma biológicamente activa del receptor y se expresa en cantidades variables en todos los tejidos y células del organismo (Pujols *et al.*, 2007).

En un estudio *post-mortem* realizado por McGowan y colaboradores (2009) compara los niveles de RNAm del gen *NR3C1* en hipocampos de sujetos suicidas con historia de abuso en la infancia contra hipocampos de individuos que no murieron a causa de suicidio y sin abuso en la infancia, mostrando niveles significativamente disminuidos en los individuos suicidas. Otro estudio que analiza la comparación de la expresión de NR3C1 de la Corteza Prefrontal Dorsal entre suicidas e individuos con muerte súbita, observándose menor expresión en el primer grupo (Yin *et al.*, 2016). Melhem y colaboradores (2017) comparan los niveles de RNAm de NR3C1 en sangre periférica de individuos hospitalizados por IS contra sujetos controles sanos y observan que los individuos con IS presentan una expresión menor de la isoforma α del gen *NR3C1*, la cual a su vez se correlacionó con el antecedente de abuso en la infancia. También se

ha observado una disminución en la expresión del gen *NR3CI* en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con severa ideación suicida y TDM comparando con individuos con leve ideación suicida y TDM (Roy *et al.*, 2017).

En estudios de asociación, el *NR3CI* a pesar de ser un gen involucrado en la regulación del eje HHA, ha sido poco analizado en relación con el desarrollo del IS. Leszczynska y colaboradores (2013) analizan ocho variantes polimórficas sin encontrar asociación con el IS. Por otra parte, este gen también ha sido asociado con suicidio consumado en pacientes con cáncer dentro del primer año después del diagnóstico comparando con individuos con cáncer que cometieron suicidio posterior al año de tratamiento (Park *et al.*, 2016). Además, Yin y colaboradores (2016) observan una tendencia hacia la asociación entre el polimorfismo rs9324924 y el IS comparado con individuos controles.

5.7 Gen del receptor a mineralocorticoides

El MR es un receptor de alta afinidad que tiene un papel importante en la regulación de la reabsorción de sodio principalmente en los túbulos renales, las glándulas salivales y sudoríparas y de las vellosidades intestinales y un papel menor en keratinocitos, células del Hipocampo, cardiomiocitos, células endoteliales y linfocitos (Caprio *et al.*, 2007; Gómez y Marín, 2013). El MR en condiciones experimentales presenta una afinidad similar para aldosterona y cortisol. No obstante, en condiciones fisiológicas responde casi exclusivamente a la aldosterona (Funder *et al.*, 1972).

El MR es codificado por el gen *NR3C2* el cual se localiza en la región 4q31.1 y se compone de nueve intrones y diez exones; de los cuales los dos primeros (1 α y 1 β) son no

traduccionales. Los otros ocho exones restantes codifican para la proteína del MR la cual cuenta con 984 aminoácidos (O'Malley, 2007). Como todos los miembros de la superfamilia de receptores nucleares, este receptor cuenta con tres dominios funcionales; un dominio N-terminal, codificado por el exón dos; seguido de un dominio central de unión al DNA (codificado por los exones tres y cuatro) por medio de dedos de zinc y por último, un dominio de unión al ligando en la parte C-terminal, que es codificada por los últimos cinco exones (Viengchareun *et al.*, 2007).

Diversos estudios *post-mortem* han investigado la expresión del MR en relación con la conducta suicida y los trastornos del estado del ánimo. Se ha observado una menor expresión del MR en el hipocampo de víctimas de suicidio comparada con la de hipocampos de individuos controles (Young *et al.*, 1998). Además, se presenta un decremento de expresión del gen *NR3C2* en el hipotálamo, el giro frontal inferior y en el giro cingulado de individuos depresivos comparada con los no depresivos (Klok *et al.*, 2011; Medina *et al.*, 2013). En contraste, se observa un incremento en la expresión de MR en el PVN y la corteza de individuos con TDM comparada con individuos sin TDM (Wang *et al.*, 2008).

Por otra parte, a pesar de que se han realizado diversos estudios en relación con la expresión del MR, conducta suicida y trastornos afectivos, existen escasos estudios en los cuales se ha analizado específicamente la asociación del gen *NR3C2* con el desarrollo de la conducta suicida. Supriyanto y colaboradores (2011) no observan asociación por genotipos y alelos de dos variantes polimórficas del gen *NR3C2* con conducta suicida al compararlas con individuos controles. Aunado a lo anterior, Segura y colaboradores (2019) tampoco encuentran asociación entre el gen *NR3C2* e individuos con IS y que sufrieron TI.

Es importante considerar que, debido a que la conducta suicida es una entidad compleja, al analizar de manera individual los factores de riesgo para su desarrollo se podría estar subestimando los demás factores de riesgo implicados en su etiología. Por lo cual, es necesario emplear métodos que permitan analizar factores genéticos que en conjunto con los ambientales puedan aportar mayor información al desarrollo de la conducta suicida.

5.8 Estudios de interacción gen x ambiente

Existen diversas formas de abordar el estudio de las conductas complejas. Una de ellas es la identificación de alelos o genotipos de susceptibilidad partiendo de genes candidatos, los cuales pueden proporcionar evidencia de las vías biológicas que se encuentran involucradas en el desarrollo de conductas específicas (Hunter, 2005). Otra forma de abordaje es tomando en cuenta únicamente los factores de riesgo ambientales; sin embargo, restringir el análisis de conductas complejas a factores ambientales puede sesgar la magnitud de los riesgos a desarrollar la enfermedad en los individuos que son genéticamente susceptibles (Thomas, 2000). Por lo tanto, se sugiere que el riesgo más certero será el identificado a través de una interacción entre ambos factores (Hunter, 2005).

Desde principios del año 2000, investigadores en el área de la genética psiquiátrica se han centrado en estudiar la interacción entre la genética y los factores de riesgo ambientales, con la finalidad de elucidar con mayor precisión la etiología de una conducta. Los estudios de interacción GxA han sido útiles para identificar interacciones entre genes candidatos y el impacto de los eventos adversos del ambiente sobre un individuo. Este tipo de estudios tiene la capacidad de identificar cómo el efecto de genes candidatos pueden contribuir al desarrollo de trastornos o conductas psiquiátricas tomando en cuenta el nivel de exposición a un entorno

específico (Mandelli y Serretti, 2013). El análisis y posterior comprensión de las interacciones GxA podrían contribuir a dar un asesoramiento preventivo individualizado antes o después del desarrollo de una enfermedad, que nos ayude a elucidar la susceptibilidad de una conducta tan compleja como el suicidio (Hunter, 2005).

5.9 Estudios de interacción gen x ambiente en el intento suicida

Hasta la fecha, se han realizado diversos estudios de interacción GxA en relación con el desarrollo del IS. El primer estudio fue el realizado por Caspi y colaboradores (2003), en el cual se analizó la presencia de eventos traumáticos a lo largo de la vida y el polimorfismo 5-HTTLPR del gen que codifica para el transportador de 5-HT (*SLC6A4*) en el desarrollo de la conducta suicida. Los hallazgos muestran una interacción entre la exposición a eventos traumáticos y el ser portador del alelo “s” en los individuos con ideación suicida y/o IS. Por lo cual, posteriormente se ha analizado la relación con el TI, y se observó una predicción de depresión en sujetos con TI que son portadores del alelo “s” pero no en aquéllos que son homocigotos al alelo “l”. Estudios posteriores de interacción GxA entre el polimorfismo 5-HTTLPR mostraron interacción del alelo “s” y el TI en pacientes con depresión que presentaron IS (Gibb *et al.*, 2006); y en otro estudio en pacientes con abuso de sustancias (Roy *et al.*, 2007). Además, Perroud y colaboradores (2007) al estudiar la interacción del polimorfismo rs6265 del gen *BDNF* y el antecedente de TI en el desarrollo de un IS, observan que los individuos con abuso sexual homocigotos a Val del polimorfismo Val66Met presentaron IS más violento que aquellos homocigotos para Met; esto sugiere, que el abuso sexual en la infancia podría estar relacionado con cambios estructurales cerebrales relacionados con una disfunción del gen *BDNF*, los cuales pueden predisponer a desarrollar IS violento en la edad adulta.

Fue hasta 2008 que Wasserman y colaboradores realizan el primer estudio de interacción GxA que involucra la evaluación de características del funcionamiento del eje HHA y el estrés a lo largo de la vida en el IS en pacientes depresivos. Analizan la interacción de dos polimorfismos del gen *CRH* y dos del *CRHRI* y los niveles de estrés a lo largo de la vida obtenidos por medio del Inventario de Eventos Estresantes en la Vida (IEEV). El estudio muestra una interacción entre el polimorfismo rs4792887 del gen *CRHRI* y la exposición a estrés a lo largo de la vida de individuos con IS, específicamente en hombres, dicho hallazgo podría sugerir que las mujeres pueden ser más resilientes a factores estresantes en comparación con los hombres. En 2009, con base en los resultados previamente obtenidos, el mismo grupo de investigación analiza siete variantes alélicas más del gen *CRHRI* y observan interacción entre el ser portador del haplotipo A/rs110402-T/rs4792887-T/rs12936511 y bajos niveles de exposición a estrés en la vida en pacientes con IS con síntomas graves de depresivos (Wasserman *et al.*, 2009). En 2010, Roy y colaboradores analizaron la interacción entre el gen *FKBP5* y la presencia de TI obtenido por medio del Cuestionario de Trauma en la Infancia (CTI) en relación con el antecedente de IS en pacientes con trastorno por uso de sustancias, observando una interacción entre el ser portador del haplotipo C/rs3800373- A/rs9296158-T/rs1360780 y altos puntajes de TI en los pacientes con IS. Ben-Efraim y colaboradores (2011) realizan un estudio en el cual analizan la interacción de siete polimorfismos del gen *CRHRI* y la presencia de abuso físico y sexual en la infancia o adolescencia por medio del IEEV con el IS. Dicho estudio mostró en mujeres con IS una interacción entre el rs7209436 y tener antecedente de abuso en la infancia o adolescencia. Un estudio posterior realizado por Murphy y colaboradores (2011) analiza la presencia de tres polimorfismos del gen *CRHRI* (rs110402, rs292429 y rs7209436) y el antecedentes de abuso físico y/o sexual en la infancia (obtenido mediante

entrevista clínica) con la presencia de IS y trastornos psiquiátricos; sin embargo, no se observa interacción entre las variantes genéticas y el TI con haber realizado al menos un IS. Roy y colaboradores (2012) analizan la interacción entre los genes *CRH*, *CRHBP*, *CRHR1*, *CRHR2* y *FKBP5* (cuatro, ocho, nueve, once y dieciséis variantes, respectivamente) con el TI obtenido por medio del CTI en pacientes con IS y trastorno por uso de sustancias. Este análisis muestra dos interacciones con el IS y con antecedentes de TI; la primera interacción fue con el genotipo TT del rs7728378 del gen *CRHBP* y la segunda con los homocigotos a G del rs3800373 del gen *FKBP5*. Guillaume y colaboradores (2013) analizan cuatro polimorfismos del gen *CRHR1*, dos del gen *CRHR2* y el TI obtenido mediante el uso del CTI en pacientes con deterioro en la toma de decisiones y que presentan al menos un IS. El estudio muestra dos interacciones en los pacientes con deficiente toma de decisiones y el IS; la primera entre el alelo C/rs878886/*CRHR1* y el haber sido víctima de abuso sexual; mientras que la segunda, entre el genotipo AA/rs255098/*CRHR2* y la negligencia emocional. Mas tarde, Breen y colaboradores (2015) analizan 19 genes involucrados en el funcionamiento del eje HHA (incluyendo a los genes *CRHR1*, *CRHR2* y *NR3C1*) y su relación con antecedentes de abuso físico y/o sexual en la infancia (identificado mediante entrevista psiquiátrica) en pacientes con IS y TBP. Reportan una tendencia no significativa de interacción entre el alelo A/rs2664008/*CRHR1* y el TI en el desarrollo del IS.

En los últimos años se han realizado estudios relacionados al gen *SKA2* el cual codifica para la proteína 2 asociada al huso y cinetocoro, proteína importante para permitir la transactivación nuclear del GR; de tal manera, que se ha considerado un gen importante involucrado en la regulación del eje HHA. El gen *SKA2* cuenta con un polimorfismo denominado rs7208505 cuyo alelo ancestral es T; sin embargo, cuando se presenta el cambio

por el alelo C, éste puede ser metilado y de esta manera reducir la expresión del gen (Guintivano *et al.*, 2014). En un estudio realizado por Kaminsky y colaboradores (2015) quienes analizan la interacción entre el gen *SKA2* y el TI (obtenido mediante la aplicación del CTI) en pacientes con IS y trastorno por estrés post traumático, encuentran una interacción entre el genotipo CC/rs7208505/*SKA2* y haber presentado TI en sujetos con al menos un IS.

Recientemente, un estudio de interacción GxA que involucra al gen *CRHRI* y ser víctima de TI es el realizado por Ludwig y colaboradores (2018). Ellos analizan cinco polimorfismos del gen *CRHRI* y su interacción con antecedentes de TI mediante el uso del CTI en el desarrollo del IS en pacientes con trastornos afectivos. En dicho estudio se observa una interacción entre los polimorfismos rs110402 y rs242924 y la presencia de TI con haber realizado al menos un IS a lo largo de la vida.

El IS es un fenotipo complejo, por lo que un solo polimorfismo no podría ser el agente causal, ya que el efecto genético es pequeño para lograr desarrollar dicho fenotipo (Du y Wan, 2009). Por lo cual los estudios de interacción gen x gen (GxG) y GxA son una herramienta adecuada para analizar la complejidad de fenotipos multifactoriales y heterogéneos como lo es el IS.

Por lo anterior, se propone que haber presentado TI y ser portador de polimorfismos de riesgo pueden interaccionar y generar vulnerabilidad para que individuos con trastornos del estado del ánimo realicen un IS.

VI. JUSTIFICACIÓN

El eje HHA es el principal regulador del estrés. Entre los factores detonantes de la respuesta del eje se encuentra el ser víctima de TI, que involucra el abuso y la negligencia. La hiperactivación del eje HHA y presentar adversidades en la infancia han sido asociados con el desarrollo del IS. Tanto los factores ambientales como los genéticos *per se*, han sugerido asociación con el desarrollo del IS; sin embargo, la teoría más aceptada es que estos dos factores pueden interactuar en conjunto, de tal manera que aumenta la vulnerabilidad para desarrollar el fenotipo de interés, lo cual puede ser analizado mediante estudios de interacción GxA. Cabe destacar que en población mexicana los estudios genéticos relacionados con el IS son escasos y específicamente no existen estudios en los que se haya analizado la interacción GxA entre genes que codifican para proteínas involucradas en el eje HHA y el TI. Aunado a lo anterior, el 86% de los individuos que han cometido al menos un IS presentan trastornos del estado de ánimo, principalmente TDM o TBP. Además, el IS genera una alta tasa de mortalidad a nivel mundial y en el caso particular de México se estima que el 0.7% de la población ha presentado al menos un IS. Por lo anterior, la realización de un estudio de interacción GxA entre genes del eje HHA y antecedentes de TI podrá aportar información más precisa en relación al riesgo de desarrollar de una conducta compleja como lo es el IS en pacientes con trastornos afectivos.

VII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Confiere vulnerabilidad la interacción entre los genes involucrados en el eje HHA *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* y el antecedente de TI para desarrollar un IS?

VIII. HIPÓTESIS

Las variantes polimórficas de los genes de los receptores *CRHR1* (rs110402, rs242924 y rs1640665), *CRHR2* (rs2190242, rs2284217 y rs2014663), *NR3C1* (rs6198, rs6191 y rs33388), *NR3C2* (rs5522 y rs2070951) y el antecedente de TI interactúan en el desarrollo del IS.

IX. OBJETIVO GENERAL

Analizar la interacción entre polimorfismos de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* y el antecedente de TI con la vulnerabilidad a desarrollar un IS.

1. Objetivos particulares

- Analizar la interacción GxA en el IS entre las variantes de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* y el TI.
- Identificar la asociación entre haplotipos de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* y el IS.
- Relacionar los niveles de ansiedad aunada a TI y las variantes de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* en pacientes con IS.
- Analizar el número de eventos traumáticos en la infancia y su relación con el número de IS.
- Comparar los niveles de expresión de los genes *NR3C1* y *NR3C2* entre pacientes con y sin IS.

X. MATERIAL Y MÉTODO

El poder de la muestra fue obtenido mediante el programa QUANTO V.1.2.4 (Gaudeman and Morrison, 2019), el cual mostró una potencia de 0.9 para detectar un riesgo dos veces mayor, suponiendo un modelo genético aditivo, una frecuencia de alelos de riesgo de 0.11 y un nivel de α de 0.05 y una relación caso-control de 1:1.

1. Pacientes

La muestra estuvo conformada por pacientes provenientes de consulta externa, de la Clínica del Afecto y del área de hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, los cuales cumplieron los siguientes criterios.

1.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico principal de TDM o TBP, de acuerdo a los criterios del DSM-IV-RT y con antecedente o no de IS.
2. Ser mexicanos de nacimiento y ascendencia (padres y abuelos).
3. Participar voluntariamente en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

1.2 Criterios de exclusión

1. Diagnóstico principal distinto a TDM y TBP.
2. Retiro del consentimiento voluntario para participar en el estudio.

1.3 Evaluación del TI

Para la evaluación del TI, médicos psiquiatras obtuvieron la información de los expedientes clínicos de los pacientes con y sin IS, con la finalidad de analizar si el paciente fue víctima de alguno o varios de los cinco eventos traumáticos en la infancia definidos por Bernstein y colaboradores (1997), los cuales son:

1. Abuso sexual: Conducta o contacto sexual entre un infante menor de 18 años de edad y un adulto o persona mayor que él.
2. Abuso físico: Agresiones corporales a un infante por un adulto o persona mayor al afectado que suponían un riesgo o resultaron en algún daño físico.
3. Abuso emocional: Agresiones verbales en sentido de valor o de bienestar o cualquier comportamiento humillante y degradante dirigido a un infante por un adulto o persona mayor.
4. Negligencia física: Fracaso de los cuidadores para satisfacer las necesidades físicas básicas del infante, en especial alimentación, vivienda, vestido, seguridad y cuidado de la salud.
5. Negligencia emocional: Fracaso de los cuidadores para satisfacer las necesidades emocionales y psicológicas básicas de los infantes incluido el amor, pertenencia, el cuidado y el apoyo.

1.4 Evaluación de la ansiedad

La ansiedad se midió mediante el uso del Inventario de Ansiedad Rasgo – Estado (IARE). El IARE está compuesto por 40 ítems que evalúan la ansiedad-estado (condición emocional transitoria) y la ansiedad-rasgo (propensión ansiosa relativamente estable). Cada sub-escala se

conforma por un total de 20 ítems en un sistema de afirmaciones y negaciones de 4 puntos según la intensidad (1=casi nunca; 2=algunas veces; 3=frecuentemente; 4=casi siempre). La puntuación total de cada una de las sub-escalas oscila entre los 20 y 80 puntos (Spielberger *et al.*, 1970; Fonseca-Pedrero *et al.*, 2012). En México el IARE fue validado por Rojas-Carrasco (2010), quien en su investigación aplicó el inventario a padres con un hijo en terapia intensiva, en donde se observó que los coeficientes de confiabilidad para ansiedad-rasgo y ansiedad-estado fueron superiores a un α de Cronbach de 0.83, el cual se traduce en el área de la psicometría como un coeficiente alto de fiabilidad de la escala.

Para fines prácticos en el proyecto, los médicos psiquiatras aplicaron la sub-escala rasgo únicamente a los pacientes, con la finalidad de realizar una aproximación de cómo los individuos experimentan la ansiedad de manera cotidiana.

2. Controles

La finalidad de haber analizado muestras de individuos controles fue la de observar las frecuencias de genotipos y alelos en población mestiza mexicana mentalmente sana, mediante entrevista clínica psiquiátrica. Las muestras fueron obtenidas del banco de DNA genómico del Departamento de Farmacogenética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Cada individuo considerado como control cumplió con los siguientes criterios:

2.1 Criterios de inclusión

1. Edad mínima de 25 años.
2. Tener padres y abuelos mexicanos.

3. No haber presentado más de dos episodios depresivos, esquizofrenia, psicosis, TBP, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, trastornos de la conducta alimentaria o dependencia a drogas o alcohol.
4. No haber cometido autolesiones ni IS.
5. No tener antecedentes heredofamiliares de TBP, esquizofrenia, psicosis, trastorno obsesivo compulsivo, autismo o suicidio.
6. Firma de consentimiento informado.

2.2 Criterios de exclusión

1. Presentar criterios diagnósticos para algún trastorno psiquiátrico.
2. Retiro del consentimiento voluntario para participar en el estudio.

3. Procedimiento

A cada paciente se le realizó una toma de muestra de sangre periférica para la extracción de DNA, la cual fue colectada en un tubo VACUTAINER™ con EDTA como anticoagulante (5 ml por tubo). Por otra parte, el análisis de expresión génica se llevó a cabo sólo en los pacientes debido a que el objetivo fue mostrar diferencias en la expresión en individuos con y sin IS.

3.1 Genotipificación de los polimorfismos de los genes CRHR1, CRHR2, NR3C1 y NR3C2

A partir de sangre periférica se obtuvo la capa de linfocitos por centrifugación y se realizó la extracción del DNAG con el kit FlexiGene DNA (QIAGEN). El DNA fue disuelto en

amortiguador Tris-EDTA a una concentración de 500 ng/μL y se realizó una muestra de trabajo de 50 ng/μL; ambas muestras fueron almacenadas a -20°C hasta su uso.

La genotipificación de las regiones de los genes analizados se realizó mediante discriminación alélica con sondas TaqMan, por medio de PCR en tiempo real con el equipo *7500 Real Time PCR System*, software SDS v2.1 (Applied Biosystems). El volumen final de cada reacción fue de 7 μL compuesto de 100 ng de DNA genómico, 1X de TaqMan Universal Master Mix II (QIAGEN) y 0.71X de sonda TaqMan (Applied Biosystems). Los ensayos de los polimorfismos analizados se muestran en la Tabla 1. El protocolo de reacción consistió en 10 min a 95°C para la fase de mantenimiento, alineación por 0.15 s a 95°C y elongación de 1 min a 60°C por 40 ciclos. El análisis de discriminación alélica se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada polimorfismo (Tabla 1).

Tabla 1. Ensayos de las sondas TaqMan utilizadas en el análisis de PCR en tiempo real

| Gen | SNP | Localización | Ensayo |
|--------------|------------|--------------------|---------------|
| <i>CRHR1</i> | rs110402 | Intron 2 | C_2544843_10 |
| | rs242924 | Intron 2 | C_2257689_10 |
| | rs16940665 | Intron 7 | C_25991743_10 |
| <i>CRHR2</i> | rs2014663 | Intron 5 | C_2267595_20 |
| | rs2190242 | Intron 11 | C_15872861_10 |
| | rs2284217 | Intron 11 | C_16960586_10 |
| <i>NR3C1</i> | rs33388 | Intron 1B | C_1046426_10 |
| | rs6191 | 3' no traduccional | C_3234245_20 |
| | rs6198 | 3' no traduccional | C_8951023_10 |
| <i>NR3C2</i> | rs2070951 | Exon 2 | C_1594392_10 |
| | rs5522 | Exon 2 | C_12007869_20 |

3.2 Análisis de expresión de los genes *NR3C1* y *NR3C2*

La extracción de RNA total de cada paciente se realizó por el método de TRIzol (Thermo Fisher Scientific), mediante el paquete linfocitario contenido en 5 ml de sangre periférica, la cual fue almacenada a 4°C por un lapso no mayor a 2 horas posteriores a la colecta. El RNA obtenido fue almacenado a -70°C disuelto en agua tratada con dietil-pirocarbonato al 1%. Posteriormente se llevó a cabo la transcripción reversa del RNA total para la obtención de DNA complementario (DNAc) siguiendo el protocolo dado por el fabricante del Kit *SuperScript IV VILO Master Mix* (Thermo Fisher Scientific) con el uso del termociclador iCycler (BioRad).

La expresión de los genes *NR3C1* y *NR3C2* fue analizada por medio de PCR en tiempo real, mediante el uso de sondas TaqMan; hs00353740_m1 para el gen *NR3C1*, hs01031809_m1 para el *NR3C2* y como gen control se utilizó el de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (*GAPDH*; hs02786624_g1) debido a que se expresa de forma constitutiva dentro de los linfocitos. El volumen final de cada reacción fue de 10 µL compuesto de 50 ng de RNA transformado a DNAc, 1X de TaqMan Universal Master Mix II (QIAGEN) y 1X de cada sonda TaqMan los genes *NR3C1*, *NR3C2* y *GAPDH* (Applied Biosystems). El protocolo de reacción consistió en alineación por 0.15 s a 95°C y elongación de 1 min a 60°C por 40 ciclos. El análisis del nivel de expresión génica se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada de las razones de cambio entre el gen caso y el endógeno.

3.3 Análisis estadístico

Las características sociodemográficas, clínicas y de comparación entre grupos fueron analizadas mediante el uso de la prueba de Chi Cuadrada (χ^2) y pruebas t de Student o ANOVA

de un factor con pruebas *post hoc* de Tukey. Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS 21.0 (SPSS, Armonk, NY, USA).

Se analizó en los individuos controles si los genotipos se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW), dicho parámetro define las frecuencias genotípicas de cada polimorfismo en una población cuando se excluyen los factores que pueden cambiar las frecuencias de genotipos y alelos, como lo pueden ser las mutaciones espontáneas, los cuellos de botella, barrenas naturales o migración; lo cual fue calculado mediante pruebas de χ^2 . Una variante polimórfica se encuentra en equilibrio de ligamiento cuando la prueba estadística nos indica una $p > 0.05$ (Mayo, 2008). El análisis de la comparación entre la frecuencia de genotipos y alelos entre los grupos de pacientes con y sin IS e individuos controles fueron desarrollados con el programa Epidad versión 3.1 (Hervada *et al.*, 2004), por medio de la prueba de χ^2 para contrastes categóricos en tablas de contingencia de 2x2, 2x3 y 2x4. La prueba de Bonferroni para la corrección de múltiples análisis fue aplicada en el estudio, estableciendo el nivel de significancia de $p < 0.004$ ($0.05/11$ polimorfismos).

Para el análisis de la presencia de desequilibrio de ligamiento (DL) por medio del parámetro de desviación esperada por el azar (D') y el coeficiente de correlación de Pearson (r^2) entre las regiones de cada gen analizado se utilizó el programa Haploview versión 4.2 (Barrett *et al.*, 2005). Posteriormente, se realizó un estudio de asociación entre los haplotipos de los polimorfismos que mostraron DL en individuos con y sin IS mediante el uso del programa THESIAS 3.1 (Tregouet y Garelle, 2007).

En el caso del análisis de interacción GxG y GxA fue utilizado el programa *Multifactor Dimensionality Reduction* (MDR) versión 3.0.2 y el programa MDR de pruebas de permutación

versión 1.0 β (Hahn *et al.*, 2003; Ritchie *et al.*, 2003). El método propuesto por el programa MDR ha sido ampliamente usado para detectar interacciones no lineales o no aditivas de alto orden en estudios de casos y controles con un tamaño de muestra pequeño, con la finalidad de mejorar la detección del efecto de múltiples loci y el ambiente en el desarrollo de una enfermedad (Ritchie *et al.*, 2001; Montsinger and Ritchie, 2006). El programa MDR colapsa los datos de las variantes genéticas y ambientales en una variable unidimensional con dos niveles, alto y bajo riesgo, mediante una muestra equilibrada en número de casos y controles (Hahn *et al.*, 2003). Los modelos de interacción evalúan los parámetros de exactitud de la prueba o EP, la cual realiza la medición de la frecuencia con la que los individuos se clasifican correctamente con respecto a su estado de caso/control; y la consistencia de la validación cruzada o CVC, que evalúa la coherencia con la que se clasifica a los individuos. El mejor modelo de interacción es aquel que cumple con valores de EP entre 0.55 y 0.69; una CVC entre 8 y 10, que considera evidencia sólida de una interacción multifactorial, y un valor de p significativo derivado de 1000 permutaciones (Ritchie *et al.*, 2001; Moore, 2019). El programa MDR evita los problemas generados por el uso de estadística paramétrica en el análisis de interacciones de alto orden, minimiza los resultados falsos positivos derivados de múltiples pruebas y no asume un modelo genético (Ritchie *et al.*, 2001). Sin embargo, una de las desventajas del uso del programa MDR pueden ser debido a la evaluación de diversas variantes genéticas y factores ambientales, ya que entre más variables requieran ser analizadas, el método requerirá un mayor tamaño de muestra para que el análisis de modelos presente una alta dimensionalidad.

En cuanto al análisis de expresión de los genes *NR3C1* y *NR3C2*, inicialmente, se utilizó el método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (Livak y Schmittgen, 2001). El cual, mediante la comparación de medias de los

cambios relativos en la expresión, muestra cuántas veces se expresa el gen de interés del grupo afectado en comparación con el grupo control. Posteriormente, para corroborar que los cambios relativos en la expresión fueran significativos, se realizó la comparación de las razones de cambio de la expresión del gen caso comparado con el gen endógeno (ΔC_T) por medio de la *t* de Student.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (De Roy, 2004). El protocolo cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

XII. RESULTADOS

1. Análisis de características clínicas y demográficas

Se obtuvieron 366 pacientes con trastornos afectivos (284 mujeres y 82 hombres), de los cuales 216 presentaron criterios diagnósticos para TBP y 150 para TDM; la mitad de los pacientes (n=183) habían cometido al menos un IS a lo largo de la vida. En cuanto al grupo de controles sanos se colectaron 245 individuos (123 mujeres y 122 hombres). El análisis de características demográficas entre los individuos con IS y sin IS, presentó diferencias significativas por edad y sexo (Tabla 2). También, se observaron diferencias en el diagnóstico del estado del ánimo, mostrándose una mayor presencia de TDM en los pacientes sin IS. Aunado a lo anterior, los pacientes con IS tuvieron una mayor frecuencia de comorbilidad con el trastorno límite de la personalidad y el trastorno por estrés post-traumático. Por último, la información obtenida del TI y sus subtipos se presentan en la Tabla 2, observándose diferencias significativas al analizar el antecedente de TI, abuso infantil y específicamente abuso sexual entre pacientes con y sin IS.

La sub-escala de ansiedad-rasgo del IARE solo pudo ser aplicada a 315 pacientes (132 con IS y 183 sin IS). Conforme a lo establecido en el manual del IARE, las puntuaciones totales de los inventarios dadas por los pacientes fueron divididas en cuartiles, cada uno representó un nivel de ansiedad: mínima (21–35), leve (36–47), moderada (48–59) y severa (60–78). La distribución de los niveles de ansiedad en los pacientes con y sin IS es mostrada en la Tabla 3. En este caso se observó una mayor frecuencia de ansiedad severa en los pacientes con IS en comparación con aquéllos sin IS.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes

| Característica | Total (n=366) | IS (n=183) | Sin IS (n=183) | Estadística |
|--------------------------------------|------------------|---------------|-------------------|--------------------------|
| Edad, media (DS) años | 40.51 (15.5) | 35.72 (13) | 45.3 (16.3) | t=-6.2, p=0.000 |
| Sexo, n (%) | | | | |
| Mujeres | 284 (77.6) | 153 (83.6) | 131 (71.6) | $\chi^2=6.9$, p=0.008 |
| Hombres | 82 (22.4) | 30 (16.4) | 52 (28.4) | |
| Diagnóstico principal, n (%) | | | | |
| Trastorno bipolar tipo I y II | 216 (59) | 82 (44.8) | 134 (73.2) | $\chi^2=29.4$, p=0.000 |
| Trastorno depresivo mayor | 150 (41) | 101 (55.2) | 49 (26.8) | |
| Comorbilidades, n (%) | | | | |
| Trastorno de ansiedad generalizada | 67 (18.3) | 34 (18.6) | 33 (18) | ns |
| Trastorno límite de la personalidad | 60 (16.4) | 52 (28.4) | 8 (4.4) | $\chi^2=36.8$, p=0.000 |
| Uso de alcohol y drogas | 35 (9.6) | 20 (10.9) | 15 (8.2) | ns |
| Trastorno por estrés post traumático | 9 (2.5) | 9 (4.9) | 0 | $\chi^2=7.3$, p=0.007 |
| Trastorno obsesivo compulsivo | 8 (2.2) | 5 (2.7) | 3 (1.6) | ns |
| Historia familiar de suicidio | 26 (7.1) | 15 (8.2) | 11 (6) | ns |
| Intento suicida, n (%) | | | | |
| 1 | | 87 (47.5) | | |
| 2 | | 38 (20.8) | | |
| 3 | | 29 (15.8) | | |
| ≥ 4 | | 29 (15.8) | | |
| TI, n (%) | 154 (42.1) | 94 (51.4) | 60 (32.8) | $\chi^2=12.2$, p=0.008 |
| Negligencia | 61 (16.7) | 29 (15.8) | 32 (17.5) | ns |
| Emocional | 55 (15) | 26 (14.2) | 29 (15.8) | ns |
| Física | 23 (6.3) | 8 (4.4) | 15 (8.2) | ns |
| Abuso | 141 (38.5) | 87 (47.5) | 54 (29.5) | $\chi^2=11.8$, p=0.0006 |
| Emocional | 92 (25.1) | 50 (27.3) | 42 (23) | ns |
| Físico | 60 (16.4) | 34 (18.6) | 26 (14.2) | ns |
| Sexual | 74 (20.2) | 48 (26.2) | 26 (14.2) | $\chi^2=7.5$, p=0.0063 |

IS= Intento suicida; TI= Trauma en la infancia; DS= Desviación estándar; ns= no significativo

Tabla 3. Niveles de ansiedad en la muestra analizada

| Grupos | Ansiedad n (%) | | | | Estadística |
|----------------|----------------|---------|----------|---------|--------------------------------|
| | Mínima | Leve | Moderada | Severa | |
| IS (n=135) | 24 (18) | 28 (21) | 31 (24) | 49 (37) | $\chi^2=12.79$, 3gl, p=0.0051 |
| Sin IS (n=183) | 56 (30) | 47 (26) | 42 (23) | 38 (21) | |

IS= Intento suicida. Calificación del IARE: Mínimo 21–37, Leve 38–48, Moderada 49–59, Severa 60–80.

2. Análisis genético

2.1 Extracción de DNA genómico

Se realizó la extracción de DNA genómico de 611 individuos. En promedio las muestras presentaron una concentración de 741.9 ng de DNA por μL . El análisis de la pureza de las muestras se realizó con base en la relación de la lectura espectrofotométrica a 280 nm y 260 nm, de la cual se obtuvo un promedio de 1.85, lo cual se encontró dentro del rango calidad para los estándares de procesos experimentales que es de 1.8 a 2.

2.2 Análisis de asociación

Se analizó las frecuencias de genotipos y alelos de cada uno de los once polimorfismos estudiados en los grupos de pacientes (183 con IS y 183 sin IS) y el grupo control (n=245). Se realizaron comparaciones entre las frecuencias de genotipos y alelos entre los grupos de comparación. En el caso de los polimorfismos rs6198 y rs33888 del gen *NR3C1* el grupo control consistió de 200 individuos debido a que el DNA obtenido de los individuos restantes no fue el suficiente para llevar a cabo el análisis.

2.3 Polimorfismos del gen *CRHR1*

Las variantes rs110402, rs242924 y rs16940665 del gen *CRHR1* se encontraron en EHW ($\chi^2=0.28$, 1gl, p=0.59; $\chi^2=0.88$, 1gl, p=0.34; $\chi^2=0.09$, 1gl, p=0.76, respectivamente). La comparación de las frecuencias de genotipos y alelos entre los pacientes con y sin IS no mostró diferencia significativa para las tres variantes analizadas. El análisis de las frecuencias de genotipos y alelos entre los pacientes con IS y controles, se observó una diferencia significativa

con el rs16940665, dada por una mayor frecuencia del genotipo TC en el grupo control comparado con los pacientes con IS. En cuanto a la comparación entre los grupos sin IS y controles, no se observaron diferencias significativas. En la Tabla 4, se muestran las frecuencias de los genotipos.

Tabla 4. Frecuencia de genotipos y alelos de los polimorfismos del gen *CRHR1*.

| SNP | IS | Sin IS | Controles | Estadística (Genotipos; Alelos) |
|------------|------------|------------|------------|---|
| rs110402 | | | | |
| AA | 99 (0.54) | 83 (0.45) | 100 (0.41) | ¹ $\chi^2=3.04$, 2gl, p=0.21; $\chi^2=3.53$, 1gl, p=0.06 ² $\chi^2=7.89$, 2gl, p=0.019; $\chi^2=4.84$, 1gl, p=0.027 ³ $\chi^2=2.51$, 2gl, p=0.28; $\chi^2=0.06$, 1gl, p=0.8 |
| AG | 64 (0.35) | 73 (0.40) | 116 (0.47) | |
| GG | 20 (0.11) | 27 (0.15) | 29 (0.12) | |
| A | 262 (0.72) | 239 (0.65) | 316 (0.64) | |
| G | 104 (0.28) | 127 (0.35) | 174 (0.36) | |
| rs242924 | | | | |
| TT | 97 (0.53) | 84 (0.46) | 99 (0.40) | ¹ $\chi^2=2.16$, 2gl, p=0.33; $\chi^2=2.5$, 1gl, p=0.11 ² $\chi^2=6.71$, 2gl, p=0.034; $\chi^2=6.07$, 1gl, p=0.013 ³ $\chi^2=1.6$, 2gl, p=0.44; $\chi^2=0.6$, 1gl, p=0.43 |
| TG | 64 (0.35) | 70 (0.38) | 108 (0.44) | |
| GG | 22 (0.12) | 29 (0.16) | 38 (0.16) | |
| T | 258 (0.70) | 238 (0.65) | 306 (0.62) | |
| G | 108 (0.30) | 128 (0.35) | 184 (0.38) | |
| rs16940665 | | | | |
| TT | 147 (0.80) | 149 (0.81) | 184 (0.75) | ¹ $\chi^2=7.23$, 2gl, p=0.026; $\chi^2=2.08$, 1gl, p=0.14 ² $\chi^2=21.12$, 2gl, p=0.0000; $\chi^2=0.17$, 1gl, p=0.67 ³ $\chi^2=4.27$, 2gl, p=0.11; $\chi^2=1.25$, 1gl, p=0.26 |
| TC | 19 (0.11) | 28 (0.16) | 56 (0.23) | |
| CC | 17 (0.09) | 6 (0.03) | 5 (0.02) | |
| T | 313 (0.86) | 326 (0.89) | 424 (0.87) | |
| C | 53 (0.14) | 40 (0.11) | 66 (0.13) | |

¹IS vs Sin IS; ²IS vs Controles; ³Sin IS vs Controles.

2.4 Polimorfismos del gen *CRHR2*

Los polimorfismos rs2190242, rs2288217 y rs2014963 del gen *CRHR2* se encontraron en EHW ($\chi^2=1.44$, 1gl, p=0.22; $\chi^2=1.9$, 1gl, p=0.16; $\chi^2=2.29$, 1gl, p=0.12). En el caso de los pacientes con IS comparados con los pacientes que no lo presentaron no se observó diferencia significativa en la frecuencia de genotipos y de alelos para las variantes analizadas, ajustado por Bonferroni. De igual manera, cuando se realizaron las comparaciones entre los pacientes con IS

contra los controles y de los pacientes sin IS contra controles, no se observó significancia para ninguna de las variantes (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia de genotipos y alelos de los polimorfismos del gen *CRHR2*.

| SNP | IS | Sin IS | Controles | Estadísticos (Genotipos; Alelos) |
|-----------|------------|------------|------------|--|
| rs2190242 | | | | |
| AA | 121 (0.66) | 121 (0.66) | 155 (0.64) | |
| AC | 53 (0.29) | 57 (0.31) | 84 (0.34) | ¹ $\chi^2=1.3$, 2gl, p=0.52; $\chi^2=0.14$, 1gl, p=0.7 |
| CC | 9 (0.05) | 5 (0.03) | 2 (0.02) | ² $\chi^2=2.86$, 2gl, p=0.23; $\chi^2=0.005$, 1gl, p=0.94 |
| A | 295 (0.81) | 299 (0.82) | 394 (0.80) | ³ $\chi^2=0.47$, 2gl, p=0.78; $\chi^2=0.22$, 1gl, p=0.63 |
| C | 71 (0.19) | 67 (0.18) | 96 (0.20) | |
| rs2284217 | | | | |
| GG | 88 (0.48) | 89 (0.48) | 117 (0.47) | |
| GA | 79 (0.43) | 78 (0.43) | 97 (0.40) | ¹ $\chi^2=0.01$, 2gl, p=0.99; $\chi^2=0.006$, 1gl, p=0.93 |
| AA | 16 (0.09) | 16 (0.09) | 31 (0.13) | ² $\chi^2=1.82$, 2gl, p=0.4; $\chi^2=0.43$, 1gl, p=0.51 |
| G | 255 (0.70) | 256 (0.70) | 331 (0.68) | ³ $\chi^2=1.74$, 2gl, p=0.41; $\chi^2=0.55$, 1gl, p=0.45 |
| A | 111 (0.30) | 110 (0.30) | 159 (0.32) | |
| rs2014663 | | | | |
| TT | 134 (0.73) | 136 (0.74) | 179 (0.73) | |
| TC | 44 (0.24) | 42 (0.23) | 58 (0.24) | ¹ $\chi^2=0.06$, 2gl, p=0.96; $\chi^2=0.04$, 1gl, p=0.83 |
| CC | 5 (0.03) | 5 (0.03) | 8 (0.03) | ² $\chi^2=0.1$, 2gl, p=0.94; $\chi^2=0.02$, 1gl, p=0.88 |
| T | 312 (0.85) | 314 (0.86) | 416 (0.85) | ³ $\chi^2=0.14$, 2gl, p=0.93; $\chi^2=0.13$, 1gl, p=0.71 |
| C | 54 (0.15) | 52 (0.14) | 74 (0.15) | |

¹IS vs Sin IS; ²IS vs Controles; ³Sin IS vs Controles.

2.5 Polimorfismos del gen *NR3C1*

Los polimorfismos rs6198, rs6191 y rs33888 se mostraron en EHW ($\chi^2=0.051$, 1gl, p=0.47; $\chi^2=0.89$, 1gl, p=0.34; $\chi^2=1.04$, 1gl, p=0.3). La comparación de las frecuencias de genotipos y alelos entre los pacientes con y sin IS no presentó diferencia significativa para los SNP's rs6198, rs6191 y el rs33888. Aunado a lo anterior, en las comparaciones de los grupos de pacientes con IS contra controles y el grupo de los pacientes sin IS contra controles, tampoco se encontró diferencia significativa ajustado por Bonferroni a una $p \leq 0.004$ en la frecuencia de genotipos y alelos de los tres polimorfismos (Tabla 6.).

Tabla 6. Frecuencia de genotipos y alelos de los polimorfismos del gen *NR3C1*.

| SNP | IS | Sin IS | Controles | Estadísticos (Genotipos; Alelos) |
|---------|------------|------------|------------|---|
| rs6198 | | | | |
| AA | 146 (0.80) | 161 (0.88) | 203 (0.83) | |
| AG | 32 (0.17) | 17 (0.09) | 39 (0.16) | ¹ $\chi^2=5.39$, 2gl, p=0.067; $\chi^2=3.62$, 1gl, p=0.056 |
| GG | 5 (0.03) | 5 (0.03) | 3 (0.01) | ² $\chi^2=1.53$, 2gl, p=0.46; $\chi^2=1.19$, 1gl, p=0.27 |
| A | 324 (0.89) | 339 (0.93) | 445 (0.91) | ³ $\chi^2=5.22$, 2gl, p=0.073; $\chi^2=0.89$, 1gl, p=0.34 |
| G | 42 (0.11) | 27 (0.07) | 45 (0.09) | |
| rs6191 | | | | |
| CC | 89 (0.49) | 94 (0.52) | 85 (0.43) | |
| CA | 71 (0.38) | 68 (0.37) | 86 (0.43) | ¹ $\chi^2=0.29$, 2gl, p=0.86; $\chi^2=0.31$, 1gl, p=0.57 |
| AA | 23 (0.13) | 21 (0.11) | 29 (0.14) | ² $\chi^2=1.46$, 2gl, p=0.48; $\chi^2=1.38$, 1gl, p=0.23 |
| C | 249 (0.68) | 256 (0.70) | 256 (0.64) | ³ $\chi^2=3.09$, 2gl, p=0.21; $\chi^2=3.05$, 1gl, p=0.08 |
| A | 117 (0.32) | 110 (0.30) | 144 (0.36) | |
| rs33888 | | | | |
| AA | 90 (0.50) | 92 (0.51) | 84 (0.42) | |
| AT | 72 (0.39) | 70 (0.38) | 86 (0.43) | ¹ $\chi^2=0.05$, 2gl, p=0.97; $\chi^2=0.02$, 1gl, p=0.87 |
| TT | 21 (0.11) | 21 (0.11) | 30 (0.15) | ² $\chi^2=2.29$, 2gl, p=0.31; $\chi^2=2.44$, 1gl, p=0.11 |
| T | 252 (0.69) | 254 (0.69) | 254 (0.64) | ³ $\chi^2=2.84$, 2gl, p=0.24; $\chi^2=2.98$, 1gl, p=0.084 |
| A | 114 (0.31) | 112 (0.31) | 146 (0.36) | |

¹IS vs Sin IS; ²IS vs Controles; ³Sin IS vs Controles.

2.6 Polimorfismos del gen *NR3C2*

Los polimorfismos rs5522 y rs2070951 del gen *NR3C2* se mostraron en EHW ($\chi^2=0.28$, 1gl, p=0.59; $\chi^2=1.13$, 1gl, p=0.28). En el caso del análisis con los grupos de pacientes con y sin IS no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de genotipos y alelos de las variantes analizadas. Además, no se observaron diferencias significativas entre las frecuencias de genotipos y alelos cuando se realizó la comparación de los grupos de pacientes con IS contra controles y pacientes sin IS contra controles (Tabla 7).

Tabla 7. Frecuencia de genotipos y alelos de los polimorfismos del gen *NR3C2*.

| SNP | IS | Sin IS | Controles | Estadística (Genotipos; Alelos) |
|-----------|------------|------------|------------|---|
| rs5522 | | | | |
| AA | 116 (0.63) | 113 (0.62) | 145 (0.59) | ¹ $\chi^2=0.11$, 2gl, p=0.94; $\chi^2=0.12$, 1gl, p=0.72 ² $\chi^2=0.8$, 2gl, p=0.66; $\chi^2=0.62$, 1gl, p=0.42 ³ $\chi^2=0.35$, 2gl, p=0.83; $\chi^2=0.16$, 1gl, p=0.68 |
| AG | 55 (0.30) | 57 (0.31) | 83 (0.34) | |
| GG | 12 (0.07) | 13 (0.07) | 17 (0.07) | |
| A | 287 (0.78) | 283 (0.77) | 373 (0.76) | |
| G | 79 (0.22) | 83 (0.23) | 117 (0.24) | |
| rs2070951 | | | | |
| CC | 67 (0.36) | 66 (0.36) | 70 (0.29) | ¹ $\chi^2=3.05$, 2gl, p=0.21; $\chi^2=0.95$, 1gl, p=0.32 ² $\chi^2=7.37$, 2gl, p=0.025; $\chi^2=6.65$, 1gl, p=0.009 ³ $\chi^2=2.73$, 2gl, p=0.25; $\chi^2=2.35$, 1gl, p=0.12 |
| CG | 91 (0.50) | 80 (0.44) | 118 (0.48) | |
| GG | 25 (0.14) | 37 (0.20) | 57 (0.23) | |
| C | 225 (0.61) | 212 (0.58) | 258 (0.53) | |
| G | 141 (0.39) | 154 (0.42) | 232 (0.47) | |

¹IS vs Sin IS; ²IS vs Controles; ³Sin IS vs Controles.

2.7. Análisis por haplotipos

2.8 Haplotipos del gen *CRHR1*

El análisis de la presencia de DL entre los polimorfismos rs110402, rs242924 y rs16940665 del gen *CRHR1* se muestra en la Figura 1. Para el gen *CRHR1* se observó solo un bloque de haplotipos compuesto por las regiones rs110402-rs242924 ($D'=0.95$, $r^2=0.88$).

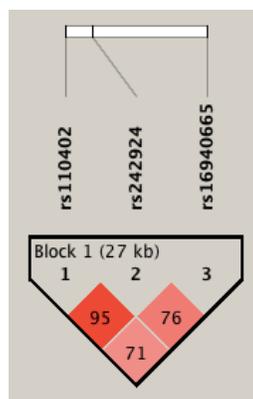


Figura 1. Estructura de los bloques en DL de los SNPs del gen *CRHR1*. El número en el diamante hace referencia al parámetro D' entre cada uno de los polimorfismos analizados, si el número es igual o mayor a "80" las variantes genéticas involucradas se encuentran en desequilibrio de ligamiento, de tal manera que pueden generar haplotipos. La dirección de la transcripción del gen es de izquierda a derecha.

El análisis de asociación por haplotipos no presentó significancia entre el grupo de pacientes con y sin IS (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis de haplotipos del gen *CRHR1* en pacientes con y sin IS

| Haplotipo | | Frecuencias | | OR (95% CI) | p |
|-----------|----------|-------------|--------|------------------|-------|
| rs110402 | rs242924 | Con IS | Sin IS | | |
| A | T | 0.699 | 0.636 | Referencia | |
| G | G | 0.278 | 0.333 | 0.78 (0.58-1.05) | 0.106 |
| A | G | 0.016 | 0.016 | 0.91 (0.35-2.37) | 0.85 |
| G | T | 0.005 | 0.013 | 0.34 (0.06-1.85) | 0.216 |

2.9 Haplotipos del gen *CRHR2*

El análisis de DL de los polimorfismos rs2190242, rs2284217 y rs2014663 del gen *CRHR2* identificó dos bloques. El primero compuesto por las variantes rs2190242 y rs2014663 ($D'=0.83$, $r^2=0.51$) y el segundo compuesto por los SNP's rs2284217 y rs2014663 ($D'=0.88$, $r^2=0.3$) (Figura 2).

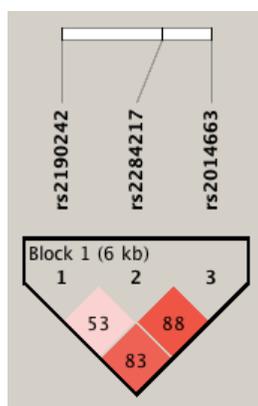


Figura 2. Estructura de los bloques en DL del gen *CRHR2*. El número en el diamante hace referencia al parámetro D' entre cada uno de los polimorfismos analizados, si el número es igual o mayor a “80” las variantes genéticas involucradas se encuentran en desequilibrio de ligamiento, de tal manera que pueden generar haplotipos. La dirección de la transcripción del gen es de izquierda a derecha.

Tanto el bloque compuesto por las variantes rs2190242 y rs2014663 (Tabla 9), como el conformado por el rs2284217 y rs2014663 (Tabla 10), presentaron cuatro haplotipos cada uno, de los cuales ninguno mostró asociación con el IS cuando fueron comparados con el grupo de pacientes sin IS.

Tabla 9. Análisis de haplotipos de los SNP's rs2190242 y rs2014663 del gen *CRHR2* en pacientes con y sin IS.

| Haplotipo | | Frecuencias | | OR (95% CI) | p |
|-----------|-----------|-------------|--------|------------------|-------|
| rs2190242 | rs2014663 | Con IS | Sin IS | | |
| A | T | 0.779 | 0.805 | Referencia | |
| C | C | 0.121 | 0.13 | 0.90 (0.56-1.44) | 0.666 |
| C | T | 0.072 | 0.052 | 1.39 (0.76-2.52) | 0.272 |
| A | C | 0.026 | 0.011 | 2.23 (0.65-7.62) | 0.199 |

Tabla 10. Análisis de haplotipos de las variantes rs2284217 y rs2014663 del gen *CRHR2* en pacientes con y sin IS.

| Haplotipo | | Frecuencias | | OR (95% CI) | p |
|-----------|-----------|-------------|--------|------------------|-------|
| rs2284217 | rs2014663 | Con IS | Sin IS | | |
| G | T | 0.68 | 0.693 | Referencia | |
| A | T | 0.172 | 0.164 | 1.06 (0.70-1.59) | 0.769 |
| A | C | 0.131 | 0.135 | 0.93 (0.59-1.47) | 0.777 |
| G | C | 0.016 | 0.006 | 2.79 (0.5-15.36) | 0.238 |

2.10 Haplotipos del gen *NR3C1*

Se analizó la presencia de DL en las variantes alélicas rs6198, rs6191 y rs33888 del gen *NR3C1*. En este caso, las tres regiones formaron un bloque de haplotipo, conformado por rs6198/rs6191, rs6198/rs33888 y rs6191/rs33888 ($D'=0.87$, $r^2=0.17$; $D'=0.81$, $r^2=0.15$; $D'=0.94$, $r^2=0.88$). La estructura de los bloques de los haplotipos del gen *NR3C1* se muestran en la Figura 3.

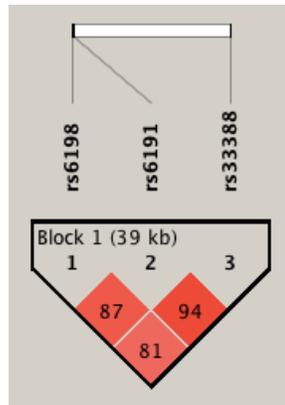


Figura 3. Estructura de los bloques en DL del gen *NR3C1*. El número en el diamante hace referencia al parámetro D' entre cada uno de los polimorfismos analizados, si el número es igual o mayor a “80” las variantes genéticas involucradas se encuentran en desequilibrio de ligamiento, de tal manera que pueden generar haplotipos. La dirección de la transcripción del gen es de izquierda a derecha.

El bloque compuesto por las tres regiones mostró siete haplotipos, de los cuales ninguno mostró asociación con el IS comparado con pacientes sin IS (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis de haplotipos del gen *NR3C1* en pacientes con y sin IS.

| rs6198 | Haplotipo | | Frecuencias | | OR (95% CI) | p |
|--------|-----------|---------|-------------|--------|------------------|-------|
| | rs6191 | rs33388 | Con IS | Sin IS | | |
| A | C | T | 0.665 | 0.673 | Referencia | |
| A | A | A | 0.203 | 0.224 | 0.93 (0.66-1.32) | 0.713 |
| G | A | A | 0.102 | 0.062 | 1.65 (0.95-2.88) | 0.074 |
| A | C | A | 0.005 | 0.019 | 0.31 (0.05-1.69) | 0.177 |
| A | A | T | 0.01 | 0.009 | 1.25 (0.28-5.59) | 0.796 |
| G | C | T | 0.009 | 0.006 | 1.25 (0.23-6.64) | 0.789 |
| G | A | T | 0.002 | 0.004 | 0.44 (0.02-6.54) | 0.551 |

2.11 Haplotipos del gen *NR3C2*

Se realizó el análisis de DL de las variantes analizadas del gen *NR3C2*, en el cual se mostró la presencia de un bloque entre los polimorfismos rs5522 y rs2070951 ($D'=0.87$ y $r^2=0.32$). La estructura del bloque de los haplotipos del gen *NR3C2* se muestra en la Figura 4.

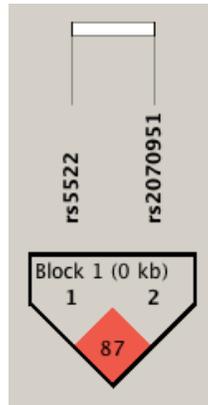


Figura 4. Estructura de los bloques en DL del gen *NR3C2*. El número en el diamante hace referencia al parámetro D' entre cada uno de los polimorfismos analizados, si el número es igual o mayor a “80” las variantes genéticas involucradas se encuentran en desequilibrio de ligamiento, de tal manera que pueden generar haplotipos. La dirección de la transcripción del gen es de izquierda a derecha.

Finalmente, el análisis mostró cuatro haplotipos, de los cuales, ninguno presentó diferencia significativa cuando se realizaron las comparaciones entre los individuos con y sin IS (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis de haplotipos del gen *NR3C2* en pacientes con y sin IS.

| Haplotipo | | Frecuencias | | OR (95% CI) | p |
|-----------|-----------|-------------|--------|------------------|-------|
| rs5522 | rs2070951 | Con IS | Sin IS | | |
| A | C | 0.607 | 0.552 | Referencia | |
| G | G | 0.208 | 0.2 | 0.93 (0.65-1.32) | 0.736 |
| A | G | 0.176 | 0.22 | 0.74 (0.50-1.08) | 0.122 |
| G | C | 0.007 | 0.026 | 0.36 (0.06-1.99) | 0.242 |

2.12 Análisis de interacción Gen x Gen

El análisis de interacción GxG entre los polimorfismos analizados de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* en el IS no mostró resultados significativos. Los diferentes modelos de interacción proporcionados por el programa MDR se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Modelos de interacción de los genes analizados en el IS.

| Modelo | EP | CVC | OR (95% IC) | p |
|--|--------|-------|---------------------|----|
| <i>CRHR1</i> (1), <i>CRHR2</i> (1) | 0.4481 | 3/10 | 1.69 (1.12-2.56) | ns |
| <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (2) | 0.4617 | 5/10 | 2.39 (1.57-3.64) | ns |
| <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1), <i>NR3C2</i> (2) | 0.4645 | 4/10 | 3.31 (2.15-5.09) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,3), <i>CRHR2</i> (2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (2) | 0.4126 | 2/10 | 5.39 (3.36-8.66) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (2) | 0.4508 | 8/10 | 9.31 (5.72-15.16) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2) | 0.4699 | 7/10 | 18.59 (10.36-33.38) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (2) | 0.4727 | 10/10 | 28.09 (14.96-52.75) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (2) | 0.459 | 6/10 | 34.95 (17.94-68.08) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2) | 0.459 | 8/10 | 36.88 (18.89-71.97) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2) | 0.4672 | 10/10 | 38.96 (19.26-76.19) | ns |

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones. *Mejor modelo de interacción en el IS. *CRHR1*: (1)=rs110402; (2)=rs242924; (3)=rs16940665. *CRHR2*: (1)=rs2190242; (2)=rs2284217; (3)=rs2014663. *NR3C1*: (1)=rs6198; (2)=rs6191; (3)=rs33388. *NR3C2*: (1)=rs5522h; (2)=rs207095; ns= no significativo.

2.13 Análisis de interacción Gen x Ambiente

2.14 Interacción entre los genes analizados y el TI en el IS

En este modelo de interacción se analizaron los once polimorfismos de los genes estudiados y la presencia de TI en el desarrollo del IS. En este análisis, el mejor modelo de interacción incluye al rs16940665/*CRHR1*, rs2190242/*CRHR2* y el haber sido víctima de TI con una EP de 0.5902, una CVC de 8 sobre 10 y una $p < 0.0001$; de tal manera, que se observó una interacción significativa para el riesgo a desarrollar IS con una razón de momios (OR) de 2.95 (95% IC 1.92-4.52). Los diversos modelos de interacción se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Modelos de interacción entre los genes analizados y el TI en el IS.

| Modelo | EP | CVC | OR (95% IC) | p |
|--|--------|-------|----------------------|---------|
| <i>CRHR1</i> (3), TI | 0.5820 | 8/10 | 2.46 (1.60-3.79) | ns |
| <i>CRHR1</i> (3), <i>CRHR2</i> (1), TI* | 0.5902 | 8/10 | 2.95 (1.92-4.52) | <0.0001 |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>NR3C1</i> (1,2), TI | 0.4918 | 5/10 | 4.12 (2.64-6.44) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (2), TI | 0.4506 | 4/10 | 6.43 (4.05-10.21) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (2), TI | 0.4710 | 6/10 | 11.04 (6.75-18.05) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2), TI | 0.5000 | 10/10 | 20.31 (11.77-35.05) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), TI | 0.4781 | 7/10 | 31.50 (17.59-56.41) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), TI | 0.5109 | 10/10 | 53.23 (27.92-101.47) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), TI | 0.4945 | 7/10 | 59.47 (30.72-115.14) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,3), <i>NR3C2</i> (1,2), TI | 0.4809 | 6/10 | 66.82 (33.93-131.58) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), TI | 0.4918 | 10/10 | 75.55 (37.50-151.60) | ns |

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones. *Mejor modelo de interacción en el IS. *CRHR1*: (1)=rs110402; (2)=rs242924; (3)=rs16940665. *CRHR2*: (1)=rs2190242; (2)=rs2284217; (3)=rs2014663. *NR3C1*: (1)=rs6198; (2)=rs6191; (3)=rs33388. *NR3C2*: (1)=rs5522h; (2)=rs207095; TI= Trauma en la infancia; ns= no significativo.

La combinación de las variantes genéticas y el TI que presentó una mayor predicción fue la compuesta por CC/rs16940665/*CRHR1*, AA/rs2190242/*CRHR2* y el TI, observándose una predicción al desarrollo de IS de 3 veces. En la Tabla 15 se muestra la predicción para el IS para las diferentes combinaciones de genotipos.

Tabla 15. Combinaciones de genotipos del gen *CRHR1* y *CRHR2* y el TI en la predicción del IS.

| <i>CRHR1</i> rs16940665 | <i>CRHR2</i> rs2190242 | TI | Pacientes con IS | Pacientes sin IS | Predicción |
|----------------------------|---------------------------|----|---------------------|---------------------|------------|
| CC | AA | Sí | 3 | 1 | 3 |
| TT | AC | Sí | 25 | 15 | 1.66 |
| TT | AA | Sí | 48 | 31 | 1.54 |
| TT | CC | Sí | 3 | 2 | 1.5 |

2.15 Interacción entre los genes analizados y la negligencia infantil en el IS

El análisis de las once variantes de los genes analizados y la presencia de la negligencia infantil en el desarrollo del IS no mostró interacción (Tabla 16).

Posteriormente, se analizó la presencia de los subtipos de negligencia y los polimorfismos examinados; sin embargo, no se mostró interacción entre los genes y la negligencia emocional y física en el IS (Tabla 17 y 18, respectivamente).

Tabla 16. Modelos de interacción entre los genes analizados y la negligencia infantil en el IS.

| Modelo | EP | CVC | OR (95% IC) | p |
|--|--------|-------|----------------------|----|
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2), NI | 0.4617 | 8/10 | 17.95 (10.32-31.23) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (2), NI | 0.4918 | 6/10 | 23.11 (13.2-40.46) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), NI | 0.4781 | 10/10 | 36.14 (19.45-67.16) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), NI | 0.4672 | 8/10 | 41.35 (21.89-78.09) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), NI | 0.4727 | 5/10 | 50.94 (25.75-100.78) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), NI | 0.4863 | 10/10 | 61.84 (29.87-128.01) | ns |

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones. *Mejor modelo de interacción en el IS. *CRHR1*: (1)=rs110402; (2)=rs242924; (3)=rs16940665. *CRHR2*: (1)=rs2190242; (2)=rs2284217; (3)=rs2014663 (3). *NR3C1*: (1)=rs6198; (2)=rs6191; (3)=rs33388. *NR3C2*: (1)=rs5522; (2)=rs2070951. NI= Negligencia infantil; ns= no significativo.

Tabla 17. Modelos de interacción entre los genes analizados y la negligencia emocional en el IS.

| Modelo | EP | CVC | OR (95% IC) | p |
|--|--------|-------|---------------------|----|
| <i>CRHRI</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2), NE | 0.4536 | 4/10 | 16.21 (9.35-28.10) | ns |
| <i>CRHRI</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), NE | 0.4672 | 10/10 | 32 (17.33-59.11) | ns |
| <i>CRHRI</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), NE | 0.4563 | 8/10 | 36.46 (19.43-68.4) | ns |
| <i>CRHRI</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), NE | 0.4617 | 5/10 | 45.01 (22.88-88.54) | ns |
| <i>CRHRI</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), NE | 0.4754 | 10/10 | 54.65 (26.54-112.5) | ns |

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones. *Mejor modelo de interacción en el IS. *CRHRI*: (1)=rs110402; (2)=rs242924; (3)=rs16940665. *CRHR2*: (1)=rs2190242; (2)=rs2284217; (3)=rs2014663. *NR3C1*: (1)=rs6198; (2)=rs6191; (3)=rs33388. *NR3C2*: (1)=rs5522; (2)=rs2070951; NE= Negligencia emocional; ns= no significativo.

Tabla 18. Modelos de interacción entre los genes analizados y la negligencia física en el IS.

| Modelo | EP | CVC | OR (95% IC) | p |
|--|--------|-------|----------------------|----|
| <i>CRHRI</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), NF | 0.4809 | 8/10 | 35.04 (18.88-65) | ns |
| <i>CRHRI</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), NF | 0.4809 | 6/10 | 40.04 (21.24-75.47) | ns |
| <i>CRHRI</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), NF | 0.4891 | 7/10 | 48.28 (24.81-93.96) | ns |
| <i>CRHRI</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), NF | 0.4918 | 10/10 | 61.84 (29.87-128.01) | ns |

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones. *Mejor modelo de interacción en el IS. *CRHRI*: (1)=rs110402; (2)=rs242924; (3)=rs16940665. *CRHR2*: (1)=rs2190242; (2)=rs2284217; (3)=rs2014663. *NR3C1*: (1)=rs6198; (2)=rs6191; (3)=rs33388. *NR3C2*: (1)=rs5522; (2)=rs2070951; NF= Negligencia física; ns= no significativo.

2.16 Interacción entre los genes analizados y el abuso infantil en el IS

En cuanto al análisis de interacción entre los SNP's estudiados y el abuso en la infancia en el desarrollo del IS, el mejor modelo de interacción fue el conformado por el rs16940665/*CRHRI* y la presencia de abuso en la infancia (Tabla 19). El modelo aporta un riesgo al desarrollo del IS de 2.31 (95% IC 2.31-3.54).

Tabla 19. Modelos de interacción entre los genes analizados y el abuso en la infancia en el IS.

| Modelo | EP | CVC | OR (95% IC) | p |
|--|--------|-------|----------------------|---------|
| <i>CRHR1</i> (3), AI* | 0.5874 | 8/10 | 2.31 (1.51-3.54) | <0.0001 |
| <i>CRHR1</i> (3), <i>CRHR2</i> (1), AI | 0.5464 | 7/10 | 2.86 (1.86-4.4) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>NR3C1</i> (1,2), AI | 0.4536 | 2/10 | 3.75 (2.39-5.87) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (2), AI | 0.4454 | 3/10 | 5.73 (5.73-9.03) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (2), AI | 0.4536 | 6/10 | 9.5 (5.89-15.33) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2), AI | 0.4781 | 10/10 | 17.75 (10.4-30.35) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AI | 0.4754 | 8/10 | 28.48 (16.01-50.67) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AI | 0.5109 | 10/10 | 49.25 (25.99-93.33) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AI | 0.4945 | 6/10 | 54.91 (28.54-105.65) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,3), <i>NR3C2</i> (1,2), AI | 0.4809 | 6/10 | 61.56 (31.47-120.43) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), AI | 0.4891 | 10/10 | 69.44 (34.84-138.39) | ns |

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones. *Mejor modelo de interacción en el IS. *CRHR1*: (1)=rs110402; (2)=rs242924 ; (3)=rs16940665. *CRHR2*: (1)=rs2190242; (2)=rs2284217; (3)=rs2014663. *NR3C1*: (1)=rs6198; (2)=rs6191; (3)=rs33388. *NR3C2*: (1)=rs5522; (2)=rs2070951; AI= Abuso en la infancia; ns= no significativo.

El mejor modelo de interacción mostró que la combinación conformada por el genotipo TT/rs16940665/*CRHR1* y haber sido víctima de abuso en la infancia arrojó una predicción de 8 para el desarrollo del IS. Las combinaciones de los genotipos con el abuso en la infancia propuestas por el análisis se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Combinaciones de los genotipos del rs16940665/*CRHR1* y el abuso en la infancia en la predicción del IS.

| <i>CRHR1</i> rs16940665 | Abuso en la infancia | Pacientes con IS | Pacientes sin IS | Predicción |
|----------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|------------|
| CC | Sí | 8 | 1 | 8 |
| TT | Sí | 69 | 44 | 1.56 |
| TC | Sí | 10 | 9 | 1.11 |

Posteriormente se realizó el análisis de interacción de los genes examinados en el estudio con los subtipos de abuso en la infancia. En estos casos las variantes analizadas no mostraron interacción con el abuso emocional, físico y sexual en el desarrollo del IS (Tabla 21, Tabla 22 y Tabla 23, respectivamente).

Tabla 21. Modelos de interacción entre los genes analizados y el abuso emocional en el IS.

| Modelo | EP | CVC | OR (95% IC) | p |
|--|--------|-------|----------------------|----|
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2), AE | 0.4262 | 6/10 | 18.33 (10.31-32.59) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2), AE | 0.4727 | 9/10 | 28.25 (15.51-51.44) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AE | 0.4781 | 8/10 | 33.78 (18.9-60.39) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AE | 0.459 | 4/10 | 46.06 (24-88.38) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AE | 0.4617 | 5/10 | 54.37 (27.39-107.94) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), AE | 0.4727 | 10/10 | 71.38 (33.46-152.28) | ns |

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones. *Mejor modelo de interacción en el IS. *CRHR1*: (1)=rs110402; (2)=rs242924; (3)=rs16940665. *CRHR2*: (1)=rs2190242; (2)=rs2284217; (3)=rs2014663. *NR3C1*: (1)=rs6198; (2)=rs6191; (3)=rs33388. *NR3C2*: (1)=rs5522; (2)=rs2070951; AE= Abuso emocional; ns= no significativo.

Tabla 22. Modelos de interacción entre los genes analizados y el abuso físico en el IS.

| Modelo | EP | CVC | OR (95% IC) | p |
|--|--------|-------|----------------------|----|
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (2), <i>NR3C1</i> (3), <i>NR3C2</i> (2), AF | 0.429 | 2/10 | 5.37 (3.41-8.47) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2), AF | 0.4617 | 8/10 | 17.49 (10.06-30.4) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AF | 0.4645 | 5/10 | 25.06 (13.94-45.05) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AF | 0.4945 | 9/10 | 40.52 (21.26-77.23) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AF | 0.4836 | 6/10 | 46.75 (24.06-90.82) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,3), <i>NR3C2</i> (1,2), AF | 0.4836 | 7/10 | 51.6 (26.41-100.79) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), AF | 0.4945 | 10/10 | 66.44 (31.78-137.08) | ns |

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones. *Mejor modelo de interacción en el IS. *CRHR1*: (1)=rs110402; (2)=rs242924; (3)=rs16940665. *CRHR2*: (1)=rs2190242; (2)=rs2284217; (3)=rs2014663. *NR3C1*: (1)=rs6198; (2)=rs6191; (3)=rs33388. *NR3C2*: (1)=rs5522; (2)=rs2070951; AF= Abuso físico; ns= no significativo.

Tabla 23. Modelos de interacción entre los genes analizados y el abuso sexual en el IS.

| Modelo | EP | CVC | OR (95% IC) | p |
|--|--------|-------|----------------------|----|
| <i>CRHR1</i> (3), AS | 0.541 | 8/10 | 2.61 (1.56-4.37) | ns |
| <i>CRHR1</i> (3), <i>CRHR2</i> (1), AS | 0.4809 | 3/10 | 2.94 (1.82-4.76) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1), <i>NR3C1</i> (1), AS | 0.4426 | 2/10 | 3.22 (2.09-4.97) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (2), AS | 0.4235 | 6/10 | 9.2 (5.64-15.01) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2), AS | 0.4399 | 7/10 | 19.88 (10.94-36.10) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (2), <i>NR3C2</i> (1,2), AS | 0.459 | 5/10 | 23.72 (13.23-42.54) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AS | 0.4781 | 10/10 | 54.37 (25.77-114.72) | ns |
| <i>CRHR1</i> (2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AS | 0.4727 | 8/10 | 74.88 (32.78-171.03) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2), <i>NR3C2</i> (1,2), AS | 0.4781 | 10/10 | 79.42 (34.7-181.79) | ns |
| <i>CRHR1</i> (1,2,3), <i>CRHR2</i> (1,2,3), <i>NR3C1</i> (1,2,3), <i>NR3C2</i> (1,2), AS | 0.4781 | 10/10 | 75.76 (34.41-166.8) | ns |

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones. *Mejor modelo de interacción en el IS. *CRHR1*: (1)=rs110402; (2)=rs242924; (3)=rs16940665. *CRHR2*: (1)=rs2190242; (2)=rs2284217; (3)=rs2014663. *NR3C1*: (1)=rs6198; (2)=rs6191; (3)=rs33388. *NR3C2*: (1)=rs5522; (2)=rs2070951; AS= Abuso sexual; ns= no significativo.

2.17 Niveles de ansiedad y su relación con el TI y las variantes analizadas en pacientes con IS

Se realizó el análisis por genotipos entre las calificaciones de ansiedad obtenidos por medio de la sub-escala rasgo del IARE entre el grupo de pacientes con IS y TI (n=65) y el grupo de pacientes con IS y sin TI (n=67); sin embargo, no se observó asociación con ninguno de los

genotipos del gen *CRHR1* (Tabla 24), *CRHR2* (Tabla 25), *NR3C1* (Tabla 26) y *NR3C2* (Tabla 27).

Tabla 24. Ansiedad en relación con los genotipos de los polimorfismos del gen *CRHR1* en pacientes con IS con y sin TI.

| Polimorfismo | TI (X± DS) | Sin TI (X± DS) | Estadística |
|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| rs110402 | | | |
| AA | 50.4 (12.6) | 51.7 (13.9) | F= 0.08, p= 0.99 |
| AG | 50.9 (13.1) | 51.7 (16.1) | |
| GG | 51.3 (12.2) | 48.8 (13.1) | |
| rs242924 | | | |
| TT | 50.1 (12.9) | 51.8 (13.8) | F= 0.11, p=0.99 |
| TG | 51.2 (12.6) | 51.5 (16.3) | |
| GG | 51.3 (12.2) | 48.8 (13.1) | |
| rs16940665 | | | |
| TT | 50.9 (12.7) | 51.2 (14.5) | F= 0.17, p=0.97 |
| TC | 48.1 (12.9) | 50.5 (13.5) | |
| CC | 52.5 (11.8) | 54.8 (17.4) | |

IS= Intento suicida; TI= Trauma en la infancia
Corrección de Bonferroni: $p < 0.004$ (0.05/11 polimorfismos).

Tabla 25. Ansiedad en relación con los genotipos de los polimorfismos del gen *CRHR2* en pacientes con IS que presentan o no TI.

| Polimorfismo | TI (X ± DS) | Sin TI (X ± DS) | Estadística |
|--------------|----------------|--------------------|------------------|
| rs2190242 | | | |
| AA | 49.7 (12.3) | 49.5 (14.9) | F= 0.76, p= 0.57 |
| AC | 52.4 (13.3) | 56 (11.8) | |
| CC | 51 | 55.7 (15.7) | |
| rs2284217 | | | |
| GG | 49.8 (11.6) | 49.4 (15.4) | F= 0.99, p=0.42 |
| GA | 53.3 (13.1) | 53.9 (13) | |
| AA | 43 (12.5) | 51.8 (15.6) | |
| rs2014663 | | | |
| TT | 50.9 (12.7) | 51.2 (14.5) | F= 0.17, p=97 |
| TC | 48.1 (12.9) | 50.5 (13.5) | |
| CC | 52.5 (11.8) | 54.8 (17.4) | |

IS= Intento suicida; TI= Trauma en la infancia.
Corrección de Bonferroni: $p < 0.004$ (0.05/11 polimorfismos).

Tabla 26. Ansiedad en relación con los genotipos de los polimorfismos del gen *NR3C1* en pacientes con IS y el antecedente o no de TI.

| Polimorfismo | TI (X ± DS) | Sin TI (X ± DS) | Estadística |
|--------------|----------------|--------------------|------------------|
| rs6198 | | | |
| AA | 50.1 (12.4) | 52.2 (14.3) | F= 0.76, p= 0.57 |
| AG | 53.3 (12.4) | 46.6 (16.1) | |
| GG | 46.6 (18.1) | 45 | |
| rs6191 | | | |
| CC | 50.3 (11.8) | 52.6 (14.8) | F= 0.74, p=0.59 |
| CA | 51.3 (13.6) | 52.8 (13.6) | |
| AA | 49.6 (13.3) | 44 (13.6) | |
| rs33388 | | | |
| TT | 50.1 (11.7) | 52.6 (14.8) | F= 0.99, p=0.42 |
| TA | 51.7 (13.8) | 53.2 (13.2) | |
| AA | 49.6 (13.3) | 43 (13.7) | |

IS= Intento suicida; TI= Trauma en la infancia.

Corrección de Bonferroni: $p < 0.004$ (0.05/11 polimorfismos).

Tabla 27. Ansiedad en relación con los genotipos de los polimorfismos del gen *NR3C2* en pacientes con IS y antecedente o no de TI.

| Polimorfismo | TI (X ± DS) | Sin TI (X ± DS) | Estadística |
|--------------|----------------|--------------------|------------------|
| rs5522 | | | |
| AA | 52.1 (13.1) | 51.6 (14.6) | F= 0.32, p= 0.89 |
| AG | 47.9 (11.1) | 50.4 (14.8) | |
| GG | 48.8 (12.7) | 53.6 (14.1) | |
| rs2070951 | | | |
| CC | 53.1 (11) | 50.5 (15.8) | F= 0.41, p=0.83 |
| CG | 49.6 (13.7) | 50.8 (14.6) | |
| GG | 49.8 (11.7) | 55.6(9.4) | |

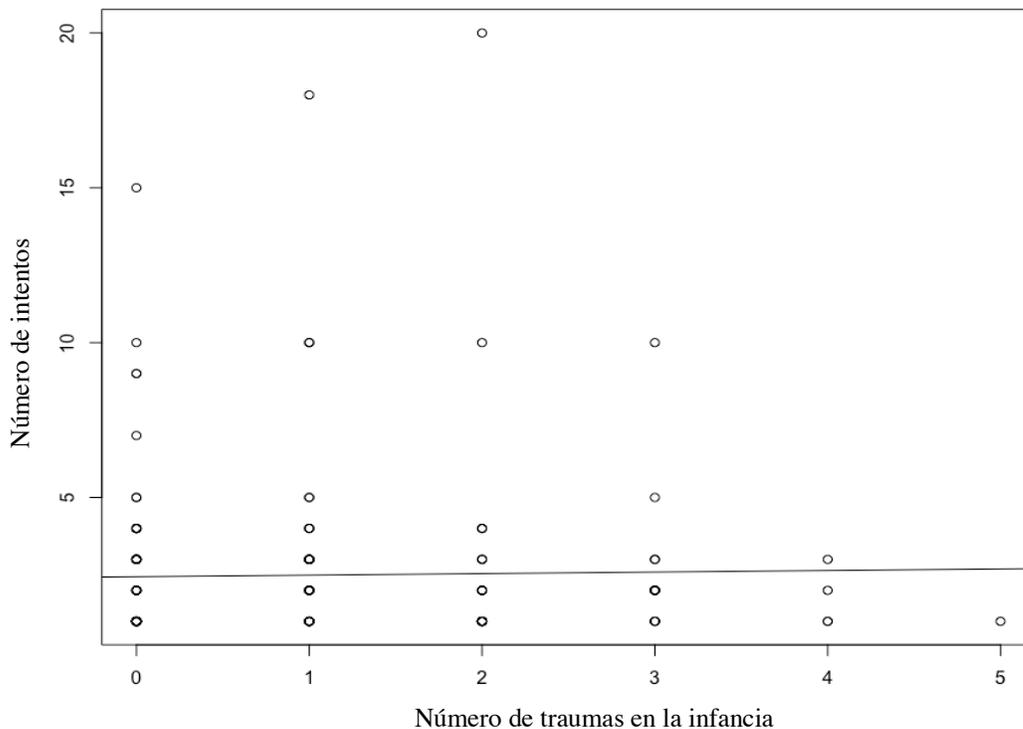
IS= Intento suicida; TI= Trauma en la infancia.

Corrección de Bonferroni: $p < 0.004$ (0.05/11 polimorfismos).

2.18 Número de eventos traumáticos en la infancia y su relación con el número de IS

Se analizó la relación del número de intentos suicidas con el número de traumas en la infancia reportado por los pacientes. En la Figura 5, se muestra el número de intentos suicidas en relación con la ausencia o presencia de hasta los cinco subtipos de TI. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos ($r^2=0.02$, $t=0.27$, $df=181$, $p=0.78$).

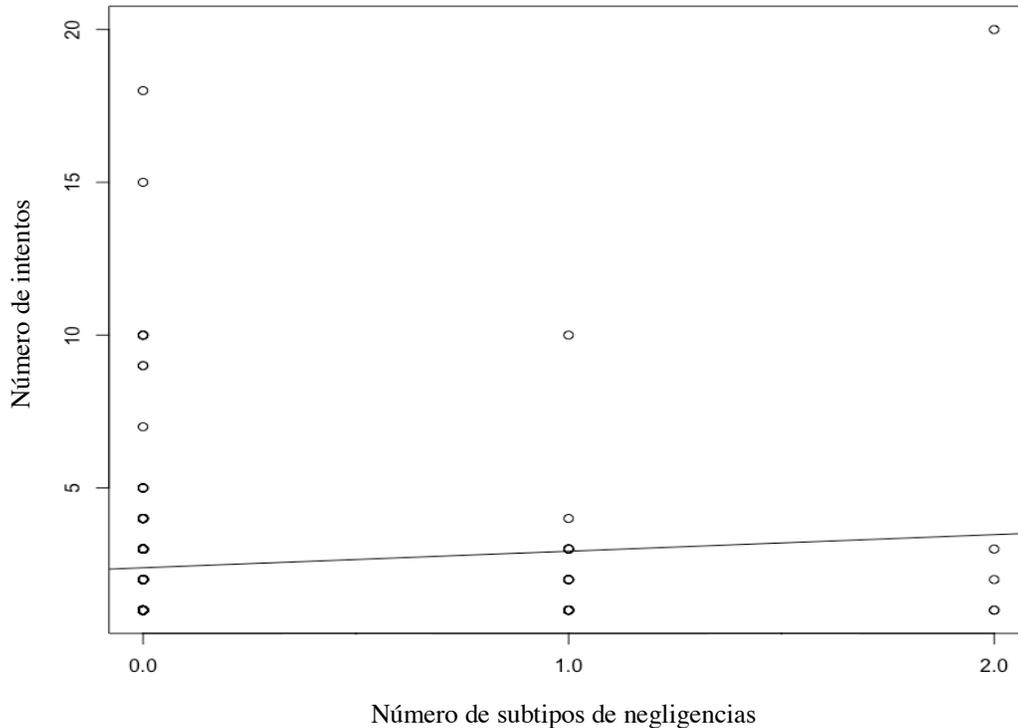
Figura 5. Número de intentos suicidas en relación con el TI.



Se muestra el número de intentos suicidas en relación con la ausencia o presencia de hasta los cinco subtipos de TI. 0= ausencia de TI; del “1” al “5” hace referencia a cuántos subtipos de TI fue víctima el paciente.

Posteriormente, en la Figura 6 se muestra el número de intentos suicidas en con la ausencia o presencia de hasta los dos subtipos de negligencia en la infancia. Donde no se observó diferencia significativa ($r^2=0.09$, $t=1.22$, $df=181$, $p=0.22$).

Figura 6. Número de intentos suicidas en relación con la negligencia.



Se muestra el número de intentos suicidas en relación con la ausencia o presencia de hasta dos subtipos de negligencia en la infancia. 0= ausencia de negligencia; 1= pacientes que presentaron negligencia emocional o física; 2= pacientes que presentaron negligencia emocional y física.

Referente al análisis de correlación entre el número de intentos de suicidio y la ausencia o presencia de la negligencia emocional (Figura 7A) y con la ausencia o presencia de la negligencia física (Figura 7B), no mostraron diferencias significativas ($r^2=0.05$, $t=0.72$, $df=181$, $p=0.47$; $r^2=0.1$, $t=1.47$, $df=181$, $p=0.14$; respectivamente).

Figura 7. Número de intentos suicidas en relación con la negligencia emocional y física.

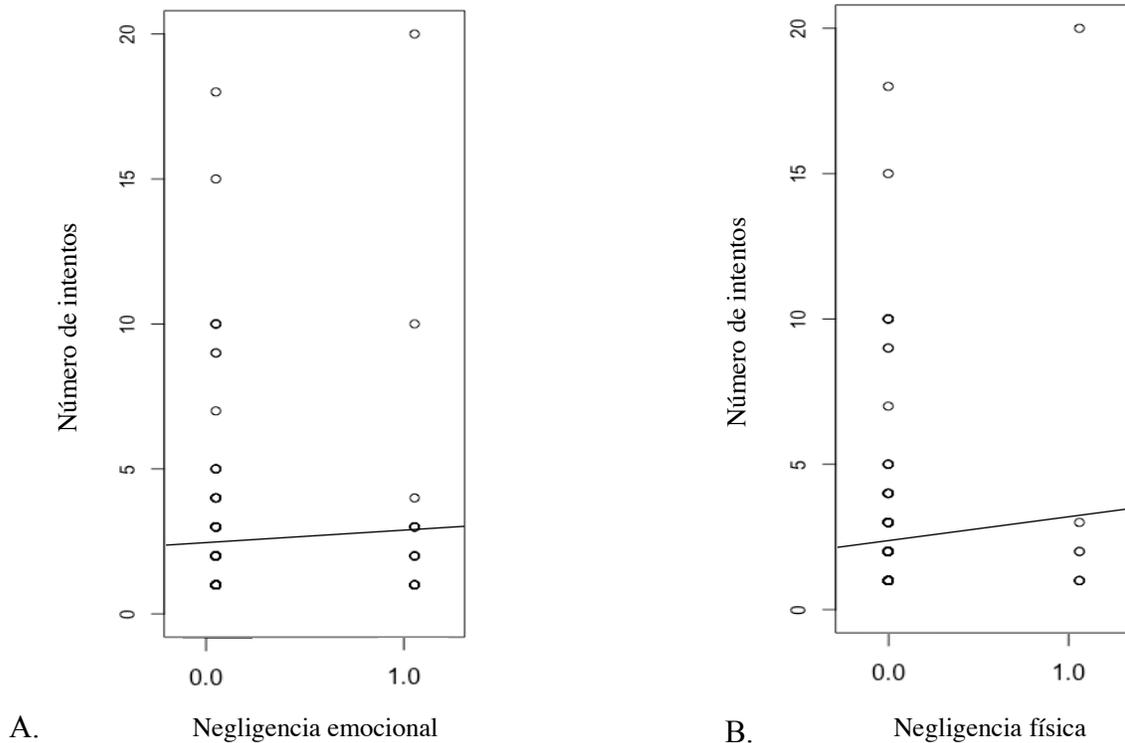
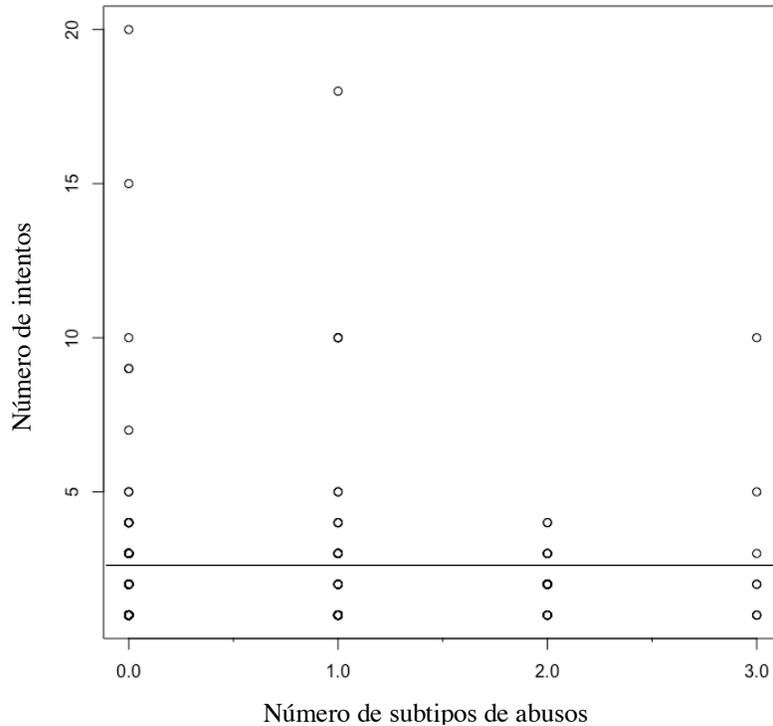


Figura 7A. Se observa el número de intentos suicidas en relación con la ausencia o presencia de la negligencia emocional. 0= ausencia de negligencia emocional; 1= pacientes con negligencia emocional. Figura 7B. Se observa el número de intentos suicidas en relación con la ausencia o presencia de la negligencia física. 0= ausencia de negligencia física; 1= pacientes con negligencia física.

También se realizó el análisis de correlación entre el número de intentos suicidas con el número de abusos en la infancia. En la Figura 8, se observa el número de intentos suicidas en relación con la ausencia o presencia de los tres subtipos de abuso. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos ($r^2=-0.02$, $t=-0.28$, $df=181$, $p=0.77$).

Figura 8. Número de intentos suicidas en relación con el abuso.



Se observa el número de intentos suicidas en relación con la presencia o ausencia de hasta tres tipos de abuso en la infancia. 0= ausencia de abuso; 1= pacientes que presentaron abuso emocional, físico o sexual; 2= pacientes que presentaron al menos dos de los subtipos de abuso; 3= pacientes que presentaron los tres subtipos de abuso.

Por último, el análisis de correlación entre el número de intentos suicidas y la ausencia o presencia de abuso emocional (Figura 9A), físico (Figura 9B) y sexual (Figura 9C) no mostraron diferencias significativas ($r^2=-0.12$, $t=-1.72$, $df=181$, $p=0.08$; $r^2=0.002$, $t=0.03$, $df=181$, $p=0.97$; $r^2=0.08$, $t=1.14$, $df=181$, $p=0.25$; respectivamente).

Figura 9. Número de intentos suicidas en relación con el abuso emocional, físico y sexual.

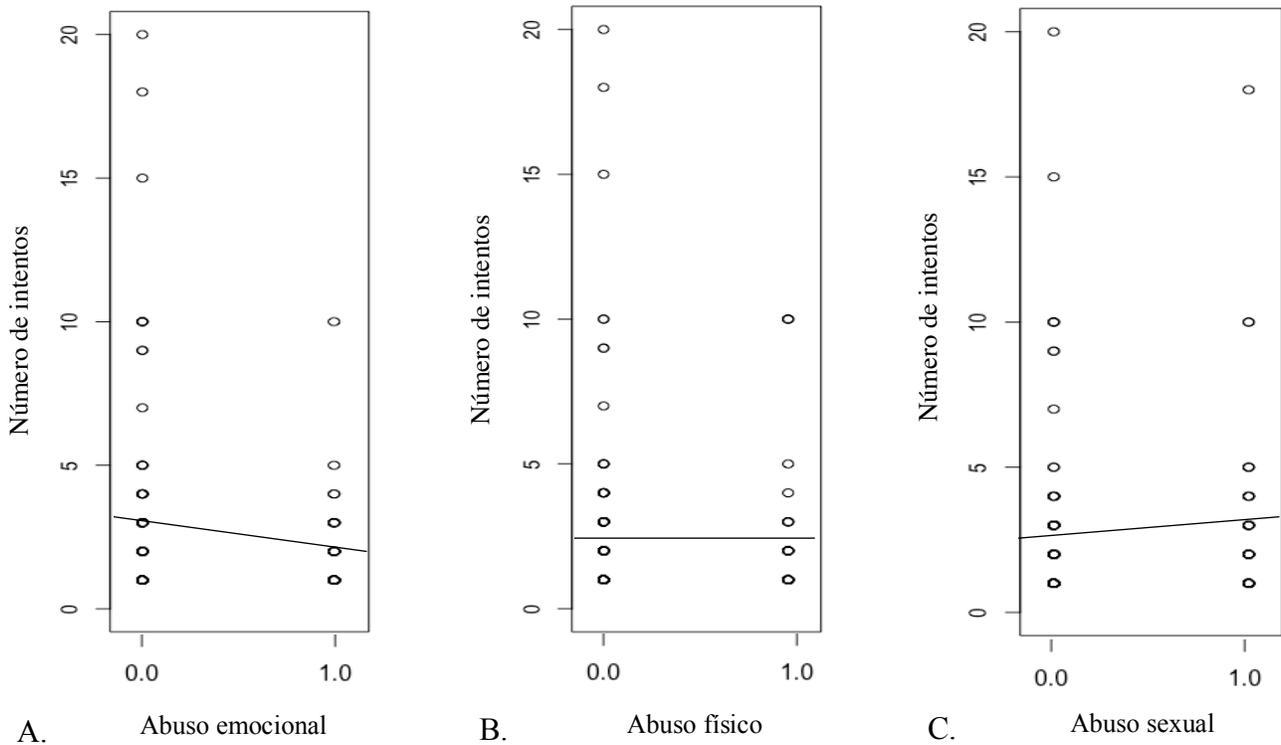


Figura 9A. Se observa el número de intentos suicidas en relación con la ausencia o presencia de abuso emocional. 0= ausencia de abuso emocional; 1= pacientes con abuso emocional. Figura 9B. Se observa el número de intentos suicidas en relación con la ausencia o presencia de abuso físico. 0= ausencia de abuso físico; 1= pacientes con abuso físico. Figura 9C. Se observa el número de intentos suicidas en relación con la ausencia o presencia de abuso sexual. 0= ausencia de abuso sexual; 1= pacientes con abuso sexual.

2.19 Extracción de RNA total

Para el análisis de la expresión de los genes *NR3C1* y *NR3C2*, se realizó la extracción de RNA total de 79 pacientes (62 con IS y 17 sin IS). La cantidad media de RNA total fue de 26.6 µg. El análisis de la pureza de las muestras se realizó con base en la relación de la lectura espectrofotométrica a 280 nm y 260 nm, de la cual se obtuvo un promedio de 1.89; lo cual se encontró dentro del rango de calidad para los estándares de procesos experimentales que es de

1.8 a 2. Posteriormente se realizó un análisis de integridad del RNA, por medio de la observación de las bandas correspondientes al RNA ribosomal 28S y 18S mediante un gel de agarosa/MetaPhor al 1% (Figura 10) con un 1µg de RNA total. Posterior a ello, a partir de 500 ng de RNA total se realizó la transformación a DNA complementario.

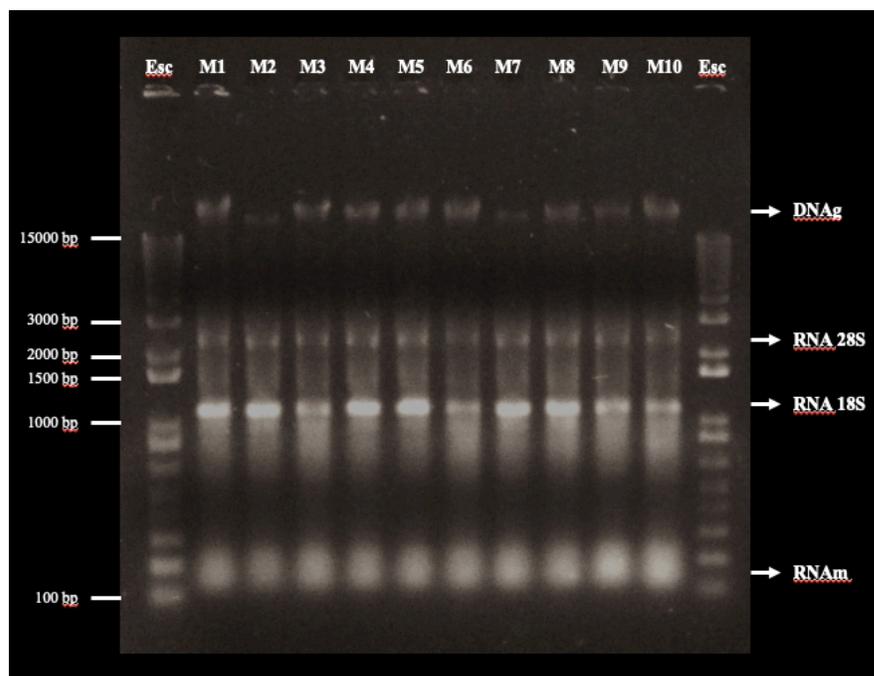


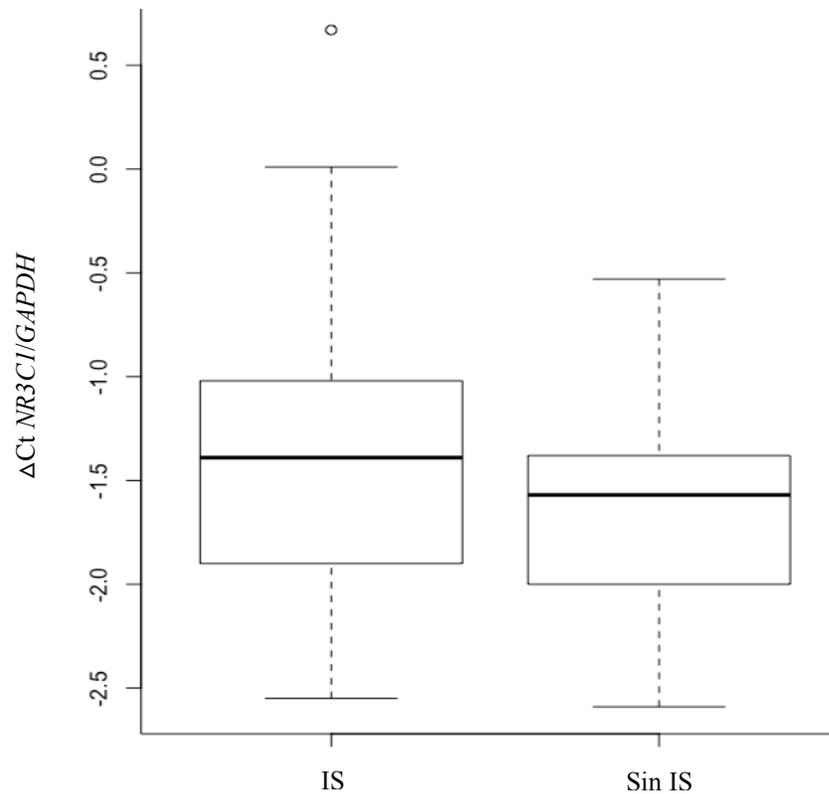
Figura 10. Análisis de integridad de RNA total en gel de agarosa/metaphor al 1%. En cada muestra se observó una banda correspondiente al RNA de 28S, una del RNA de 18S y una de RNAm lo cual es esperado en muestras que presentan RNA íntegro. Esc= escalera de peso molecular; M= muestra; bp= pares de bases.

2.20 Expresión del gen *NR3C1*

El método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ sugirió un incremento en la expresión del gen *NR3C1* en los pacientes con IS de 0.84 veces más en comparación con el grupo sin IS. Sin embargo, el análisis de comparación de la razón de cambio de la expresión en relación del ΔC_T entre los individuos con

y sin IS no mostró diferencia significativa ($t= 1.38$, $p= 0.17$). En la Figura 11, se muestra la expresión del gen *NR3CI* en relación al ΔC_T entre los individuos con y sin IS.

Figura 11. Expresión del gen *NR3CI* en pacientes con y sin IS.



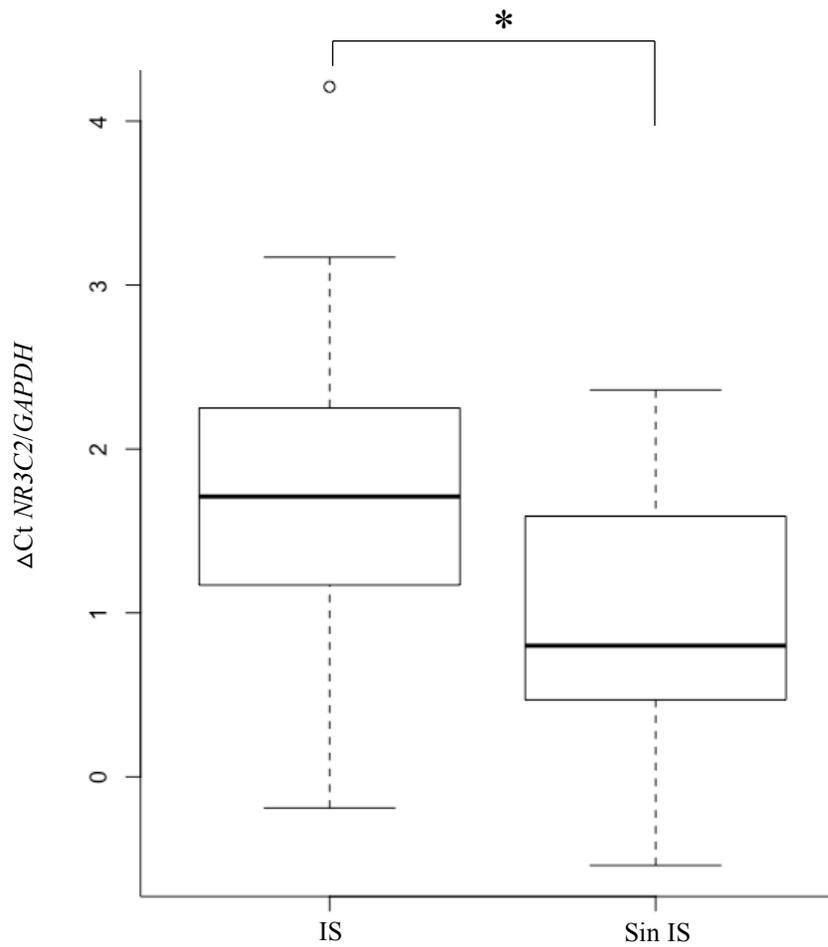
ΔC_T = razón de cambio de la expresión del gen caso comparado con el gen endógeno; IS= Intento suicida.

2.21 Expresión del gen *NR3C2*

El análisis con el método $2^{-\Delta\Delta C_T}$ sugirió una mayor expresión del gen *NR3C2* en los pacientes con IS de 0.63 veces más comparado con los pacientes sin IS. Lo cual fue corroborado mediante el análisis de la comparación de cambio de la expresión del gen en relación con el ΔC_T

entre los individuos con y sin IS mostrando diferencia significativa ($t= 2.96$, $p= 0.003$). La Figura 12 muestra la expresión del gen *NR3C2* en relación con el ΔC_T entre los individuos con y sin IS.

Figura 12. Expresión del gen *NR3C2* en pacientes con y sin IS.



ΔC_T = razón de cambio de la expresión del gen caso comparado con el gen endógeno.
IS= Intento suicida. * $p= 0.003$.

XIII. DISCUSIÓN

El IS es una conducta compleja en la cual se encuentran involucrados diversos factores sociales, ambientales y biológicos, entre los que se encuentran los genéticos. Las asociaciones entre la conducta suicida y los genes candidatos han sido analizadas por la existencia de evidencia biológica presente en los pacientes afectados en comparación con grupos controles. Hasta la fecha, se han realizado diversos estudios analizando diversos genes que pudieran estar implicados en la etiología del IS; sin embargo, los resultados no son concluyentes. La mayoría de los investigadores de la genética del suicidio coinciden en que los genes candidato deben de ser analizados en conjunto, debido a que un solo gen ejerce un efecto pequeño y por lo tanto no podría explicar la causalidad del fenotipo de interés. Aunado a lo anterior es importante analizar los factores genéticos en conjunto con los factores ambientales que pudieran estar actuando como precipitantes en el desarrollo de la conducta suicida.

En cuanto a las características sociodemográficas, el presente estudio estuvo caracterizado por una mayor frecuencia de mujeres que presentan IS. Con respecto a las características clínicas de la muestra, el diagnóstico principal con mayor frecuencia fue el TDM; se observó una mayor comorbilidad con trastorno límite de la personalidad y trastorno por estrés post-traumático. Todas estas características son similares a estudios previos reportados en la literatura (Turecki *et al.*, 2012; Blasco-Fontecilla *et al.*, 2016; Olfson *et al.*, 2017; Rossom *et al.*, 2017; Orozco *et al.*, 2018).

En el estudio también se observaron porcentajes similares de TI y sus subtipos en comparación con otros estudios en los que se analiza mediante entrevista psiquiátrica y lectura de expediente clínico de los pacientes (Murphy *et al.*, 2011; Breen *et al.*, 2015). Sin embargo, comparado con los estudios en los que se aplicó el CTI, nuestro estudio mostró una menor

frecuencia de haber sufrido TI y sus subtipos (Hadland *et al.*, 2012; Guillaume *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2016). De tal manera que, el porcentaje del TI presentado en nuestro estudio podría estar subestimado. Bernstein y colaboradores (1997) mencionan como una limitante del uso de escalas clinimétricas como el CTI, la baja respuesta sobre fenotipos tan sensibles como lo es el TI, por lo que reconocen la importancia de realizar entrevistas directas por especialistas de la salud mental para poder tener datos más confiables.

El estudio no mostró asociación entre los polimorfismos de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* y el IS. De tal manera que los resultados son consistentes con los de otros previamente reportados en la literatura (De Luca *et al.*, 2010; Yin *et al.*, 2016; Ludwig *et al.*, 2018; Segura *et al.*, 2019). Además, el análisis de asociación de los haplotipos de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* y el IS concordó con dos estudios previos en los que no se muestra asociación. En el caso del estudio realizado por Roy y colaboradores (2012), no observa asociación de los haplotipos de los genes *CRHBP*, *CRH*, *CRHR1* y *CRHR2* con el IS en individuos con trastorno de uso de sustancias. Del mismo modo, Ludwig y colaboradores (2018) analizando únicamente haplotipos del gen *CRHR1* en pacientes con y sin IS con trastornos afectivos, tampoco observa asociación con el IS.

Es importante recordar que el IS es una conducta compleja que es debida a una interacción de múltiples genes que aportan un efecto pequeño al fenotipo. Además, existe evidencia de que los factores ambientales tienen un papel fundamental como moduladores y detonantes de la predisposición genética al IS (Mandelli y Serretti, 2013).

En el presente estudio no se encontró interacción GxG entre los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* en el desarrollo del IS. De Luca y colaboradores (2010) analizaron la interacción GxG entre los genes *CRH*, *CRHR1*, *CRHR2*, *CRHBP*, *MC2R* y *NR3C1* con el IS en

pacientes canadienses con esquizofrenia; ellos observan una interacción únicamente entre los genes *CRHR1* y *CRHBP* con la susceptibilidad a desarrollar IS; la diferencia con el presente estudio es que se realizó con pacientes con trastornos afectivos.

Este estudio se centró en investigar el efecto de cuatro genes candidatos involucrados en la activación del eje HHA y el haber sido víctima de TI en el desarrollo del IS en pacientes mexicanos con trastornos afectivos. Se observó interacción GxA entre los genes *CRHR1*, *CRHR2* y el TI, principalmente por haber sido víctima de abuso, en el desarrollo del IS. Este hallazgo apoya los resultados del estudio realizado por Guillaume y colaboradores (2013), en el cual observan el efecto del abuso sexual y la negligencia emocional, mediante el uso del CTI, en la toma de decisiones y su interacción con los genes *CRHR1* y *CRHR2* como detonadores de IS en población francesa. Al analizar los subtipos de TI, a interacción GxA muestra que el gen *CRHR1* y el haber sido víctima de abuso en la infancia (abuso emocional, físico y/o sexual) se relacionan con el desarrollo del IS. En esta misma vertiente, existen dos estudios previos en los cuales se ha investigado la interacción entre *CRHR1* y la presencia del TI con el haber presentado al menos un IS. El primer estudio analiza el IS en pacientes caucásicos con TDM reportando una interacción entre el gen *CRHR1* y el haber sido víctima de abuso físico o sexual en la infancia, información obtenida mediante el IEEV (Ben-Efrain *et al.*, 2011). Mientras que, en el segundo en pacientes caucásicos con IS y trastornos afectivos observan una interacción entre el gen *CRHR1* y el haber presentado TI (Ludwig *et al.*, 2018). En contraste, Breen y colaboradores (2015) analizan diversos genes involucrados en el funcionamiento del eje HHA y reporta una tendencia no significativa entre el gen *CRHR1* y el abuso en la infancia temprana, obtenido mediante entrevista psiquiátrica, con la susceptibilidad a desarrollar IS en una muestra de pacientes caucásicos con TBP. Las características fenotípicas que pudieron haber contribuido

a las diferencias que se encontraron en los resultados del presente estudio incluyen diferentes diagnósticos psiquiátricos en la muestra, métodos diferentes en la definición del TI y sus subtipos, diferentes tamaños de muestra por sexo, diferencias en el tamaño de muestra analizada y la etnicidad de los pacientes estudiados, ya que las frecuencias de genotipos y alelos pueden variar entre poblaciones. En nuestra población no se cuenta con información respecto a estudios de interacción GxA de genes involucrados en el eje HHA y la presencia de TI en el desarrollo del IS; de tal manera, el presente estudio proporciona información que puede ayudar a elucidar la etiología del desarrollo del IS en población mexicana.

El presente estudio replica los hallazgos reportados de interacción entre el gen *CRHR1* y el TI en pacientes con trastornos afectivos (Ludwig *et al.*, 2018). Sin embargo, también incluyó la interacción con el gen *CRHR2*. Nuestros resultados en conjunto sugieren que los genes que codifican a los dos receptores a *CRH* y el haber sufrido de TI interactúan para incrementar la susceptibilidad a presentar al menos un IS en pacientes mexicanos con trastornos afectivos como TDM y TBP.

Los hallazgos de asociación que implican a polimorfismos de forma individual o el análisis de múltiples variantes dentro de un gen para el análisis de asociación por haplotipos cuentan con un efecto pequeño en el riesgo a desarrollar enfermedades multigénicas complejas. Las conductas poligénicas, tales como el IS, son el resultado de una compleja interacción de factores genéticos y ambientales (Assary *et al.*, 2018), lo que concuerda con los resultados obtenidos, ya que la asociación de cada SNP de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* y los análisis de haplotipos, no mostraron asociación para desarrollar IS. Sin embargo, una vez que se analizaron los factores genéticos y los ambientales, en conjunto, se observó una interacción en el desarrollo del fenotipo de interés, mostrando que la interacción entre los efectos

pequeños de cada gen y haber estado expuesto a un evento adverso ambiental puede aumentar el riesgo al desarrollo de conductas complejas como lo es el IS

Finalmente, el análisis de expresión génica del gen *NR3C1* entre los pacientes con y sin IS no mostró diferencias significativas. El presente estudio difirió del estudio realizado por Melhem y colaboradores (2017), en el cual se observa una disminución en la expresión del gen *NR3C1* en pacientes hospitalizados con IS comparado con pacientes con ideación suicida y controles sanos psiquiátricamente. La principal diferencia mostrada en nuestro análisis es en cuanto a la metodología, específicamente en el grupo de comparación, ya que, pese a que en los dos estudios los grupos caso son pacientes con IS, los grupos de comparación en nuestro caso son pacientes con trastornos afectivos sin IS, mientras que, Melhem y colaboradores (2017) utilizan como grupo de comparación individuos hospitalizados con ideación suicida e individuos sanos psiquiátricamente.

De igual manera, los resultados reportados en la literatura en relación con la conducta suicida y la expresión del gen *NR3C1*, han mostrado una disminución en la expresión en cerebros de individuos suicidas. McGowan *et al.* (2009) muestran un decremento en la expresión del gen *NR3C1* en el hipocampo de personas que murieron por suicidio y que presentaron TI. Yin *et al.* (2016) observan una disminución en la expresión de *NR3C1* en corteza prefrontal dorsal en individuos que cometieron suicidio en relación con individuos con muerte súbita. Además, Roy *et al.* (2017) también muestran una disminución del gen *NR3C1* en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con severa ideación suicida y TDM comparado con individuos con leve ideación suicida. A pesar que los estudios reportados en la literatura hasta la fecha muestran un decremento en la expresión del gen *NR3C1* en relación con la

conducta suicida, estos deben de ser tomados con cautela, ya que los grupos de comparación no son homogéneos, de tal manera que la baja en la expresión pudiera no ser generalizada para el fenotipo de interés.

En el caso específico del gen *NR3C2*, se observó un incremento en su expresión en los pacientes con IS al compararla con los pacientes sin IS. En nuestra búsqueda bibliográfica no encontramos estudios previos en los cuales se haya analizado la expresión del gen *NR3C2* y el IS. De tal manera que este estudio es el primero en el que muestra una asociación de niveles incrementados en la expresión de *NR3C2* y el IS.

En la literatura existe un único reporte en relación de la expresión del gen *NR3C2* y la conducta suicida. Young *et al.* (1998) muestran un incremento en la expresión del gen *NR3C2* en hipocampo de individuos víctimas de suicidio comparado con individuos controles (Young *et al.*, 1998). Es importante destacar que, aunque el IS y el suicidio consumado se encuentran englobadas en una misma conducta son entidades dentro de un continuum con diferentes características. Aunado a esto, se debe de mencionar que ambos estudios muestran metodologías diferentes ya que el nuestro compara individuos con y sin IS con trastornos afectivos, mientras que, Young *et al.* (1998) analizan regiones de cerebro de individuos controles. De tal manera que, pese a la asociación observada en nuestros estudios de expresión debe de ser tomados con cautela.

Por otra parte, es importante mencionar que en relación a la expresión del gen *NR3C2* y los trastornos afectivos, existen datos de estudios *post-mortem* donde se observa un aumento en la expresión génica en el PVN hipotalámico y en la corteza cerebral de pacientes con TDM comparada con la de individuos sin el diagnóstico (Wang *et al.*, 2008). Además, se presenta un decremento de expresión del gen *NR3C2* en el hipotálamo, el giro frontal inferior y en el giro

cingulado de individuos depresivos comparada con los no depresivos (Klok *et al.*, 2011; Medina *et al.*, 2013). De tal manera, nuestros datos sugirieron una expresión alta del gen *NR3C2* en linfocitos, de pacientes con IS y trastornos afectivos. Lo cual podría explicar que a pesar de la existencia de una mayor expresión del gen *NR3C2* en los pacientes analizados dada por la presencia de trastornos afectivos como lo son el TDM y el TBP, esta pudiera ser explicada por la presencia específica del IS.

La manera en la que se analizó la asociación del eje HHA con el IS fue mediante el análisis de variantes polimórficas de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* y la expresión de los genes de los GR y MR en sangre periférica. Sin embargo, estos no son los únicos métodos para analizar como es que genes involucrados en un sistema neurobiológico se encuentran implicados en la etiología de la conducta suicida. Actualmente, uno de los métodos ampliamente utilizados han sido los mecanismos epigenéticos. Se ha observado en roedores, que el cuidado maternal puede tener influencia en la función del eje HHA por medio de mecanismos epigenéticos que pueden afectar la expresión de los genes implicados (Turecki, 2014). En humanos, se ha observado que el abuso en la infancia altera la respuesta del eje HHA al estrés y puede incrementar el riesgo de suicidio (Turecki, 2014). Un estudio realizado por McGowan y colaboradores (2009) analizó los patrones de metilación del promotor del gen *NR3C1* en el hipocampo de individuos que cometieron suicidio, comparando a aquellos con y sin antecedentes de abuso en la infancia. Observándose una menor expresión de la variante 1F, la cual es biológicamente activa; además, de un aumento de la metilación de citosinas en la región promotora gen *NR3C1* en los pacientes con abuso en la infancia. Turecki y Meaney (2016), realizaron una revisión centrándose en las adversidades en la vida temprana y como estas pueden desencadenar en cambios en la expresión génica del RG mediante mecanismos epigenéticos,

desarrollando una deficiente respuesta del eje HHA al estrés. Dicha revisión concluye en que existe una consistencia en la presencia de adversidades en la infancia y la identificación de hipermetilación del promotor del gen *NR3C1*, lo cual conlleva a una menor expresión del GR, que genera respuesta deficiente al estrés del eje HHA, la cual pudiera estar asociada con el desarrollo de la conducta suicida. Roy y colaboradores (2017) analizaron en pacientes con TDM los patrones de metilación de los genes *BDNF*, *FKBP5*, *CRHBP*, *CRHR1* y *NR3C1*, los cuales se encuentran asociados con la respuesta a estrés. Se observó hipermetilación en la región promotora de los genes *FKBP5*, *CRHBP* y *NR3C1* la cual coincidía con una reducción en los niveles de expresión de los mismos en los pacientes con TDM comparados con individuos controles; posteriormente, un subanálisis comparó los pacientes con TDM con ideación suicida severa contra los pacientes sin ideación, mostrando una tendencia no significativa de hipermetilación de los genes en el grupo de pacientes con ideación suicida severa. Finalmente, Jokinen y colaboradores (2018) realizaron un estudio en el cual compararon los patrones de metilación de los genes *CRH*, *CRHBP*, *CRHR1*, *CRHR2*, *FKBP5* y *NR3C1* en pacientes adolescentes con diversos diagnósticos psiquiátricos con IS de baja letalidad contra aquellos con IS de alta letalidad, mostrando únicamente hipermetilación del promotor del gen *CRH* en los pacientes con IS de alta letalidad. De tal manera que, con base en los datos presentados con anterioridad, se sugiere que la hipermetilación del promotor del gene *NR3C1*, la conduce a una menor expresión del GR, pudiendo estar implicada en la deficiencia de la respuesta del eje HHA a los factores estresantes, incrementando el riesgo al desarrollo de la conducta suicida.

Hasta la fecha no existen estudios en los cuales se hayan asociado cambios en la metilación de los genes analizados y alteraciones morfológicas de regiones específicas del eje HHA en pacientes con IS; sin embargo, en la literatura se cuenta con un estudio realizado por

Na y colaboradores (2014) en donde muestra que la metilación del gen *NR3C1* en pacientes con TDM y el volumen total del hipocampo en comparación con controles sanos no presentan diferencias significativas; no obstante, cuando realizó un subanálisis de la metilación de los pacientes en relación con los volúmenes de sub-áreas del hipocampo se observó una disminución de la corteza rostromedial frontal izquierda, de la corteza lateral orbitofrontal derecha y en el área triangular derecha, lo cual puede sugerir que estas alteraciones pueden ser presentadas en pacientes con IS, debido a que aproximadamente el 80% de los pacientes que comenten IS cuentan con diagnóstico principal de algún trastorno del estado del ánimo, el cual incluye al TDM.

El presente estudio cuenta con ciertas limitaciones entre las que destacan primeramente el hecho de que no se incluyó una escala para evaluar el TI, se obtuvo del expediente clínico con base en las definiciones dadas por Bernstein y colaboradores (1997), los cuales fueron creadores del CTI. Dicho cuestionario cuenta con una alta validez y confiabilidad para evaluar el abuso y la negligencia infantil; sin embargo, estudios previos mediante la realización de entrevistas retrospectivas para analizar las mismas variables de interés también se han considerado válidos (Goodman *et al.*, 1999; Kelleher *et al.*, 2008; De Venter *et al.*, 2017). La segunda limitante es referente al tamaño de la muestra, la cual fue pequeña para observar las posibles diferencias en los patrones de expresión entre los pacientes con y sin IS por lo que estos resultados deben de ser tomados con cautela. La tercera limitante es que el estudio solo exploró cuatro genes del eje HHA; sin embargo, se debe considerar que el IS es una conducta multifactorial y que otros sistemas biológicos han sido asociados a ella, tales como los sistemas de poliaminas, serotoninérgico, catecolaminérgico, GABAérgico, glutamatérgico,

neuroinmune, el eje HHT y el de metabolismo de lípidos (Duval *et al.*, 2017; Lutz *et al.*, 2017). Como última limitante se considera el hecho de que el IS es una conducta en la que se encuentran involucrados rasgos psicopatológicos como la agresividad y la impulsividad, de tal manera que sería útil para futuras investigaciones incluir escalas que permitan su evaluación, ya que podrían aportar información valiosa para realizar un análisis más completo de esta conducta.

XIV. CONCLUSIONES

El presente estudio apoya los hallazgos previos de interacción GxA entre el *CRHR1* y el TI en el IS y además muestra que el gen *CRHR2* también se encuentra implicado en esta interacción. Nuestro estudio sugiere que los genes que codifican para los receptores a CRH y que son fundamentales para la actividad de regulación del eje HHA aunados con haber sido víctimas de TI, principalmente el abuso infantil, podrían estar asociados con el riesgo a desarrollar IS. Los hallazgos obtenidos en esta investigación replican hallazgos previos y aportan nueva información referente a los factores genéticos y ambientales involucrados en el desarrollo del IS. En México, los estudios relacionados con la genética de la conducta suicida son escasos y en ocasiones difieren a lo mostrado en otras poblaciones, de tal manera que no se debe descartar la hipótesis de que cada población pueda tener un bagaje genético específico que en conjunto con factores de riesgo ambientales puedan generar un mayor riesgo para el desarrollo del IS. Resulta importante mencionar que estos hallazgos deben ser analizados en una muestra mayor de pacientes con IS y trastornos afectivos para tener una conclusión definitiva.

XV. PERSPECTIVAS

La conducta suicida es una entidad multifactorial, la cual involucra factores biológicos y ambientales implicados en su etiología. De tal manera que, a pesar de que este estudio se enfocó en genes implicados en el eje HHA y su interacción con el TI en el desarrollo del IS, es necesario analizar diversos sistemas biológicos y componentes ambientales para futuros estudios cuya finalidad sea elucidar los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de esta conducta. Algunas de las perspectivas generadas a partir de este estudio para continuar el análisis de la etiología del IS son:

1. Realizar estudios de interacción GxA en el riesgo a desarrollar IS, los cuales engloben otros genes que codifiquen a receptores, proteínas y hormonas involucrados en el eje HHA con el TI, mediante el uso de escalas específicas para medir severidad del evento como lo es el CTI.
2. Analizar polimorfismos de genes involucrados en los sistemas de poliaminas, serotoninérgico, catecolaminérgico, GABAérgico, glutamatérgico, neuroinmunitario y el de metabolismo de lípidos.
3. Secuenciar los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* de pacientes con y sin IS con diagnóstico principal de trastornos afectivos con y sin TI con la finalidad de determinar si existen variantes raras involucradas en el desarrollo del fenotipo de interés.
4. Realizar estudios de expresión de diversos genes que se expresen en linfocitos y que estén implicados en la regulación del sistema de estrés para analizar si se encuentran implicados con el desarrollo del IS. Aunado a correlacionar estos niveles de expresión con el haber sido víctima de TI.

5. Realizar estudios referentes al perfil de metilación de los genes *CRHR1*, *CRHR2*, *NR3C1* y *NR3C2* en pacientes con y sin IS y con y sin TI, con la finalidad de utilizar herramientas genómicas para elucidar como impacta el ambiente en el que se desarrollo el individuo en relación con el IS.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

- Arango V, Huang Y, Underwood M, Mann J. 2003. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res.* 37:375-386.
- Arsenault G, Kim C, Turecki G. 2004. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta- analysis. *BMC psychiatry.* 4:37-48.
- Asberg M, Traskman L, Thoren P. 1976. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor?. *Arch Gen Psychiatry.* 33:1193–1197.
- Assary E, Vincent JP, Keers R, Pluess M. 2018. Gene-environment interaction and psychiatric disorder: review and future directions. *Semin Cell Dev Biol.* 77:133-143.
- Barrett J, Fry B, Maller J, Daly M. 2005. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.* 15:163-265.
- Ben-Efraim Y, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M. 2011. Gene-environment interactions between CRHR1 variants and physical assault in suicide attempts. *Genes, Brain and Behav.* 10:663-672.
- Behan D, Khongsaly O, Owens M, Chung H, Nemeroff C, De Souza E. 1997. Corticotropin releasing factor (CRF), CRF-binding protein (CRF-BP), and CRF/CRF- BP complex in Alzheimer's disease and control postmortem human brain. *J Neurochem.* 68:2053-2060.
- Bernstein D, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Saparento E, Ruggiero J. 1994. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry.* 151:1132–1136.

- Bernstein D, Ahluvalia T, Handelsman L. 1997. Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36:340–348.
- Binder E. 2009. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinol.* 34:S186-S195.
- Blasco-Fontecilla H, Rodrigo-Yanguas M, Giner L, Lobato-Rodriguez MJ, de Leon J. 2016. Patterns of Comorbidity of Suicide Attempters: An Update. *Curr Psychiatry Rep.* 18:93.
- Blonigen D, Hicks B, Krueger R, Patrick C, Iacono W. 2005. Psychopathic personality traits: heritability and genetic overlap with internalizing and externalizing psychopathology. *Psychol Med.* 35:637-648.
- Bondy B, Buettner A, Zill P. 2006. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry.* 11:336-351.
- Borges G, Orozco R, Benjet C, Medina M. 2010. Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. *Salud pública Mex.* 54:292-305.
- Borges G, Orozco R, Villatoro J, Medina-Mora ME, Fleiz C, Díaz-Salazar J. 2019. Ideación e intento de suicidio en México: Encodat 2016. *Salud Pública Mex.* 61:6-15.
- Braquehais M, Picouto M, Casas M, Sher L. 2012. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction as a neurobiological correlate of emotion dysregulation in adolescent suicide. *World J Pediatr.* 8:197-206.
- Breen M, Seifuddin F, Zandi P, Potash J, Willour V. 2015. Investigating the role of early childhood abuse and HPA axis genes in suicide attempters with bipolar disorder. *Psychiatr Genet.* 25:106-111.

- Brent D, Bridge J, Johnson B, Connolly J. 1996. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 53:1145–1152.
- Brent D, Melhem N. 2008. Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 31:157-177.
- Brezo J, Barker E, Paris J, Herbert M, Vitaro F, Tremblay R, Turecki G. 2008a. Childhood trajectories of anxiousness and disruptiveness as predictors of suicide attempts. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008:1015-1021.
- Brezo J, Paris J, Vitaro F, Hébert M, Tremblay E, Turecki G. 2008b. Predicting suicide attempts in young adults with histories of childhood abuse. *Br J Psychiatry*. 193:134-139.
- Brunner J, Stalla G, Stalla J, Uhr M, Grabner A, Walter T, Bronisch T. 2001. Decreased corticotropin-releasing hormone (CRH) concentrations in the cerebrospinal fluid of eucortisolemic suicide attempters. *J Psychiatr Res*. 35:1-9.
- Burmeister M, McInnis M, Zöllner S. 2008. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet*. 9:527-541.
- Carballo J, Currier D, Figueroa A, Giner L, Kelly S, Sublette E, Oquendo M. 2009. Neurobiological underpinnings of suicidal behavior: Integrating data from clinical and biological studies. *Eur J Psychiat*. 23:243-259.
- Caprio M, Fève B, Claes A, Viengchareun S, Lombes M, Zennaro M. 2007. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *Faseb J*. 21:2185-2194.

- Carpenter L, Tyrka A, Ross N, Khoury L, Anderson G, Price L. 2009. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry*. 66:69-75.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt T, Taylor A, Craig I, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. 2003. Influence of the stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 301:386-389.
- Corpas J. 2011. Aproximación social y cultural al fenómeno del suicidio. Comunidades étnicas amerindias. *Gaceta de Antropología*. 27:1-15.
- Corrêa H, Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Trémeau F, Staner L, Diep TS, Crocq MA, Macher JP. 2002. Serotonergic function and suicidal behavior in schizophrenia. *Schizophreniaresearch*. 56:75-85.
- Coryell W, Young E, Carroll B. 2006. Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary- adrenal axis and mortality in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 142:99-104.
- Coryell W, Schlessler M. 2001. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry*. 158:748-753.
- Costanza A, D'orta I, Perroud N, Burkhardt S, Malafosse A, Mangin P, Harpe R. 2014. Neurobiology of suicide: do biomarkers exist?. *Int J Legal Med*. 128:73-82.
- Currier D, Maan J. 2008. Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 31:247-269.
- De Kloet ER, Joëls M. 2017. Brain mineralocorticoid receptor function in control of salt balance and stress-adaptation. *Physiol Behav*. 1;178:13-20.

- De Luca V, Tharmalingam S, Zai C, Potapova N, Strauss J, Vincent J. 2010. Association of HPA axis genes with suicidal behavior in schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 24:677-682.
- De Roy P. 2004. Helsinki and the Declaration of Helsinki. *World Med J.* 50:9-11.
- De Venter M, Van Den Eede F, Pattyn T, Wouters K, Veltman DJ, Penninx BWJH, Sabbe BG. 2017. Impact of childhood trauma on course of panic disorder: contribution of clinical and personality characteristics. *Acta Psychiatr Scand.* 135:554-563.
- Du Y, Wan YJ. 2009. The interaction of reward genes with environmental factors in contribution to alcoholism in Mexican Americans. *Alcohol Clin Exp Res.* 33:2103-2112.
- Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Macher JP. 1994. Influence of thyroid hormones on morning and evening TSH response to TRH in major depression. *Biological psychiatry.* 35:926-934.
- Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Jautz M, Bailey P, Diep T S, Macher JP. 1996. Effect of antidepressant medication on morning and evening thyroid function tests during a major depressive episode. *Archives of general psychiatry.* 53:833-840.
- Duval F, Mokrani MC, Monreal J, Weiss T, Fattah S, Hamel B, Macher JP. 2002. Interaction between the serotonergic system and HPA and HPT axes in patients with major depression: implications for pathogenesis of suicidal behavior. *Dialogues in clinical neuroscience.* 4:417.
- Duval F, Mokrani MC, Lopera FG, Diep TS, Rabia H, Fattah S. 2010. Thyroid axis activity and suicidal behavior in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology.* 35:1045-1054.

- Duval F, Mokrani MC, Erb A, Gonzalez-Opera F, Calleja C, Paris V. 2017. Relationship between chronobiological thyrotropin and prolactin responses to protirelin (TRH) and suicidal behavior in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*. 85:100–109.
- Ernest C, Mechawar N, Turecki G. 2009. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol*. 89:315–333.
- Faraone SV, Tsuang D, Tsuang MT. 2002. Methods in Psychiatric Genetics. En *Textbook in Psychiatric Epidemiology*. P.p. 65-130. United States of America: Wiley-Liss.
- Faravelli C, Amedei S, Rotella F, Dell’Osso M. 2010. Childhood trauma, dexamethasone suppression test and psychiatric symptoms: A trans-diagnostic approach. *Psychol Med*. 40:2037-2048.
- FDA. 2019. Guidance for Industry: Suicidal Ideation and Behavior: Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials. Food & Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-suicidal-ideation-and-behavior-prospective-assessment-occurrence-clinical-trials> (Consultado el 7 de febrero 2019).
- Fergusson D, Woodward L, Horwood L. 2000. Risk factors and life processes associated with the onset of suicidal behavior during adolescence and early adulthood. *Psychol Med*. 30:23–39.
- Flores E, Burguete A, Salazar E. 2012. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Pública*. 31: 88-94.
- Fonseca-Pedrero E, Paino M, Sierra-Baigrie S, Lemos-Giráldez S, Muñiz J. 2012. Propiedades psicométricas del “Cuestionario de ansiedad estado-rasgo” (STAI) en universitarios. *Behavioral Psychology/Psicología Conductual*. 20:547-561.

- Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, Nelson EC, Glowinski AL, Goldberg J, Lyons MJ, Tsuang MT, Jacob T, True MR, Eisen SA. 2002. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychological medicine*. 32:11–24.
- Funder J, Feldman D, Delman I. 1972. Specific aldosterone binding in rat kidney and parotid. *J Steroid Biochem*. 3:209-218.
- Gaudeman WJ, Morrison JM. 2019. Quanto 1.2.4: a computer program for power and sample size calculations for genetic-epidemiology studies. University of Southern California. <http://biostats.usc.edu/Quanto.html> (Consultado el 11 febrero de 2019).
- Gibb BE, McGeary JE, Beevers CG, Miller IW. 2006. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, childhood abuse, and suicide attempts in adult psychiatric inpatients. *Suicide Life Threat Behav*. 36:687-693.
- Gómez R.M, Marín M. 2013. *Cardiología*. Capítulo 25. Mineralocorticoides. Síntesis y Degradación. Buenos Aires, Argentina. Argentina: Editorial Inter-Médica.
- Goodman LA, Thompson KM, Weinfurt K, Corl S, Acker P, Mueser KT, Rosenberg SD. 1999. Reliability of reports of violent victimization and posttraumatic stress disorder among men and women with serious mental illness. *J Trauma Stress*. 12:587-99.
- Griffiths EC. 1985. Thyrotrophin releasing hormone: endocrine and central effects. *Psychoneuroendocrinology*. 10:225–235.
- Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el Adulto*, Mexico; Secretaria de Salud, 2010.
- Guillaume S, Perroud N, Jollant F, Jaussent I, Olié E, Malafosse A, Courtet P. 2013. HPA axis genes may modulate the effect of childhood adversities on decision-making in suicide attempters. *J Psychiat Res*. 47:259-265.

- Guintivano J, Brown T, Newcomer A, Jones M, Cox O, Maher BS, Eaton WW, Payne JL, Wilcox HC, Kaminsky ZA. 2014. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *Am J Psychiatry*. 171:1287-1296.
- Hahn LW, Ritchie MD, Moore JH. 2003. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions. *Bioinformatics* 19:376-382.
- Hadland SE, Marshall BD, Kerr T, Qi J, Montaner JS, Wood E. 2012. Suicide and history of childhood trauma among street youth. *J Affect Disord*. 136:377-380.
- Heeringen KV. 2012. *Stress-Diathesis Model of Suicidal Behavior*. Capítulo 6. The Neurobiological Basis of Suicide. Estados Unidos Florida, Boca Raton. Estados Unidos: Taylor & Francis.
- Heim C, Shugart M, Craighead W, Nemeroff C. 2010. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev Psychobiol*. 1:671-690.
- Hervada VX, Santiago IP, Vazquez F, Castillo SC, Loyola EE, Silva LA. 2004. Epidad 3.0 Programa para análisis epidemiológicos de datos tabulados. *Rev Esp Salud Pública*. 78:277-280.
- Hindmarch I. 2001. Enlargement of the depression mould: Further that of monoamines hypothesis. *Hum Psychopharm Clin*. 16:203-218.
- Hiroi N, Wong M, Licinio J, Park C, Young M, Gold P, Chrousos G, Bornstein R. 2001. Expression of corticotropin releasing hormone receptors type I and type II mRNA in suicide victims and controls. *Mol Psychiatry*. 6:540-546.

- Holsboer F. 1995. Neuroendocrinology of mood disorder. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press. 957-969.
- Hunter D. 2005. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet*. 6:287-298.
- Jeon H, Roh M, Kim K, Lee J, Lee D, Yoon S, Hahm B. 2009. Early trauma and lifetime suicidal behavior in a nationwide sample of Korean medical students. *J Affect Disord*. 119:210–214.
- Joëls M, De Kloet ER. 1992. Coordinative mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mediated control of responses to serotonin in rat hippocampus. *Neuroendocrinology*. 55:344–350.
- Joiner T. 2005. *Why people die by suicide*. Cambridge, MA, US: Harvard University Press.
- Jokinen J, Martensson B, Nordstrom A, Nordstrom P. 2008. CSF 5-HIAA and DST non-suppression-independent biomarkers in suicide attempters? *J Affect Disord*. 105:241-245.
- Jokinen J, Nordstrom P. 2009. HPA axis hyperactivity and attempted suicide in young adult mood disorder inpatients. *J Affect Disord*. 116:117–20.
- Jokinen J, Boström AE, Dadfar A, Ciuculete DM, Chazittofis A, Åsberg M, Schiöth HB. 2018. Epigenetic Changes in the CRH Gene are Related to Severity of Suicide Attempt and General Psychiatric Risk Score in Adolescents. *EBioMedicine*. 27:123–133.
- Kaminsky Z, Wilcox H, Eaton W, Van K, Kilaru V, Jovanovic T, Klengel T, Bradley B, Binder E, Ressler E, Smith A. 2015. Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry*. 5:1-7.

- Kelleher I, Harley M, Lynch F, Arseneault L, Fitzpatrick C, Cannon M. 2008. Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolescent sample. *Br J Psychiatry*. 193:378–382.
- Kim C, Seguin M, Therrien N, Riopel G, Chawky N, Lesage A, Turecki G. 2005. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry*. 162:1017–1019.
- Klok MD, Alt SR, Irurzun Lafitte AJ, Turner JD, Lakke EA, Huitinga I, Muller CP, Zitman FG, de Kloet ER, Derijk RH. 2011. Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA and its splice variants in postmortem brain regions of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 45:871-8.
- Leszczynska A, Szczepankiewicz A, Pawlak J, Dmitrzak M, Hauser J. 2013. Association, Haplotype, and Gene-Gene Interactions of the HPA Axis Genes with Suicidal Behaviour in Affective Disorders. *Scientific World Journal*. 1:1-7.
- Livak KJ, Schmittgen TD. 2001. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. *Methods*. 25:402-408.
- Loosen PT, Prange AJ. 1982. Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *The American journal of psychiatry*. 139:405–416.
- López JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. 1998. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin_{1A}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biological psychiatry*. 43:547–573.

- Lovenberg T, Chalmers D, Liu C, De Souza E. 1995. CRF2 alpha and CRF2 beta receptor mRNAs are differentially distributed between the rat central nervous system and peripheral tissues. *Endocrinology*. 136:4139–4142.
- Ludwig B, Kienesberger K, Carlberg L, Swoboda P, Bernegger A, Koller R, Wang Q, Inaner M, Zotter M, Kapusta ND, Haslacher H, Aigner M, Kasper S, Schosser A. 2018. Influence of CRHR1 Polymorphisms and Childhood Abuse on Suicide Attempts in Affective Disorders: A GxE Approach. *Front Psychiatry*. 9:165.
- Lutz PE, Mechawar N, Turecki G. 2017. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Mol Psychiatry*. 22:1395-1412.
- Mandelli L, Serretti A. 2013. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev*. 37:2375-2397.
- Mann J, Henteloff R, Lagattuta T, Perper J, Li S, Arango V. 1996. Lower 3H-paroxetine binding in cerebral cortex of suicide victims is partly due to fewer high affinity, non-transporter sites. *J Neural Transm*. 103:1337–1350.
- Mann J, Currier D, Stanley B, Oquendo M, Amsel L, Ellis S. 2006. Can biological tests assist prediction of suicide in mood disorders?. *Int J Neuropsychopharmacol*. 9:465-474.
- Mann J, Arango V, Avenevoli S, Brent D, Champagne F, Clayton P, Currier D, Dougherty D, Haghighi F, Hodge S, Kleinman J, Lehner T, McMahon F, Mościcki E, Oquendo M, Pandey G, Pearson J, Stanley B, Terwilliger J, Wenzel A. 2009. Candidate Endophenotypes for Genetic Studies of Suicidal Behavior. *Biol Psychiatry*. 65:556-563.

- Mann J, Currier D. 2010. Stress, genetics and epigenetics effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *Eur Psychiatry*. 25:268-271.
- Mayo O. 2008. A century of Hardy-Weinberg equilibrium. *Twin Res Hum Genet*. 11:249–256.
- McGowan P, Sasaki A, D'Alessio A, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney J. 2009. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 12:342-348.
- Medina A, Seasholtz AF, Sharma V, Burke S, Bunney W Jr, Myers RM, Schatzberg A, Akil H, Watson SJ. 2013. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in the human hippocampus in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 47:307-14.
- Melhem NM, Munroe S, Marsland A, Gray K, Brent D, Porta G, Douaihy A, Laudenslager ML, De Pietro F, Diler R, Driscoll H, Gopalan P. 2017. Blunted HPA axis activity prior to suicide attempt and increased inflammation in attempters. *Psychoneuroendocrinol*. 77:284-294.
- Merali Z, Kent P, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter M, Bédard T, Anisman H. 2004. Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects. *Biol Psychiatry*. 59:594–602.
- Merikangas KR, McClair VL. 2012. Epidemiology of substance use disorders. *Hum Genet*. 131:779-789.
- Mittendorfer E, Rasmussen F, Wasserman D. 2008. Familial clustering of suicidal behaviour and psychopathology in young suicide attempters. A register based nested case control study. *Soc Psychiatr Epidemiol*. 43:28–36.

- Mokrani MC, Duval F, Crocq MA, Bailey PE, Macher JP. 1995. Multihormonal responses to apomorphine in mental illness. *Psychoneuroendocrinology*. 20:365–375.
- Moore JH. 2019. *MDR 101 – Part 4 – Results*. Epistasis Blog from the Computational Genetics Laboratory at the University of Pennsylvania <http://www.epistasisblog.org/2006/12/> (Consultado el 7 de febrero de 2019).
- Montsinger AA, Ritchie MD. 2006. Multifactor dimensionality reduction: An analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Hum Genomics*. 2:318-328.
- Murphy T, Ryan M, Foster T, Kelly C, McClelland R, O’Grady J, Corcoran E, Brady J, Reilly M, Jeffers A, Brown K, Maher A, Bannan N, Casement A, Lynch D, Bolger S, Tewari P, Buckley A, Quinlivan L, Daly L, Kelleher C, Malone K. 2011. Risk and protective genetic variants in suicidal behavior: association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms. *Behav Brain Funct*. 7:2-9.
- Na KS, Chang HS, Won E, Han KM, Choi S, Tae WS, Yoon HK, Kim YK, Joe SH, Jung IK, Lee MS, Ham BJ. 2014. Association between glucocorticoid receptor methylation and hippocampal subfields in major depressive disorder. *PloS one*. 1:e85425.
- Nelson J, Davis J. 1997. DTS studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 154:1497-1503.
- Nemeroff C, Owens M, Bissette G, Andon A, Stanley M. 1988. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 45:577-579.

- Olfson M, Blanco C, Wall M, Liu SM, Saha TD, Pickering RP, Grant BF. 2017. National Trends in Suicide Attempts Among Adults in the United States. *JAMA Psychiatry*. 74:1095-1103.
- O'Malley B. 2007. Coregulators: from whence came these "master genes". *Mol Endocrinol*. 21:1009-1013.
- Orozco R, Benjet C, Borges G, Moneta Arce MF, Fregoso Ito D, Fleiz C, Villatoro JA. 2018. Association between attempted suicide and academic performance indicators among middle and high school students in Mexico: results from a national survey. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 12:9.
- Owen M, Cardno A, O'Donovan M. 2000. Psychiatric genetics: back to the future. *Mol Psychiatry*. 5:22-31.
- Pandey G. 2013. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord*. 15:524-541.
- Park S, Hong JP, Lee JK, Park YM, Park Y, Jeon J, Ahn MH, Yoon SC. 2016. Associations between the neuron-specific glucocorticoid receptor (NR3C1) Bcl-1 polymorphisms and suicide in cancer patients within the first year of diagnosis. *Behav Brain Funct*. 12:22.
- Perroud N, Courtet P, Vincze I, Jaussent I, Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Baud P, Buresi C, Malafosse A. 2007. Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes Brain Behav*. 7:314-322.
- Pfennig A, Kunzel H, Kern N. 2005. Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry*. 57:336-342.

- Pitchot W, Reggers J, Pinto E, Hansenne M, Anseau M. 2003. Catecholamine and HPA axis dysfunction in depression: relationship with suicidal behavior. *Neuropsychobiology*. 47:152–157.
- Pompili M, Gibiino S, Innamorati M, Serafini G, Del Casale A, De Risio L, Palermo M, Montebovi F, Campi S, De Luca V, Sher L, Tatarelli R, Biondi M, Duval F, Serretti A, Girardi P. 2012. Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Psychiatry research*. 200:389–394.
- Porto L, Quevedoa L, Del Grande G, Tavares R, Branco J, Larab D, Osesa J, Azevedo R. 2014. Childhood trauma and suicide risk in a sample of young individuals aged 14–35 years in southern Brazil. *Child Abuse Negl*. 38:1191-1196.
- Potter E, Sutton S, Donaldson C, Chen R, Perrin M, Lewis K, Sawchenko P, Vale W. 1994. Distribution of corticotropin-releasing factor receptor mRNA expression in the rat brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 91:8777–8781.
- Prieto D, Tavares M. 2005. Risk factors for suicide and suicide attempt: Incidence, stressful events and mental disorders. *J Bras Psiquitr*. 54:146–154.
- Pujols L, Mullol J, Picado C. 2007. Alpha and Beta glucocorticoid receptors in human airways. *Curr Allergy Asthma Rep*. 59:1042-1052.
- Reul J, Holsboer F. 2002. On the role of corticotropin-releasing hormone receptors in anxiety and depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 4:31-46.
- Ritchie MD, Hahn LW, Roddi N, Bailey LR, Dupont WD, Parl FF, Moore JH. 2001. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen metabolism genes in sporadic breast cancer. *Am J Hum Genet*. 69:138-147.

- Ritchie MD, Hahn LW, Moore JH. 2003. Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity. *Genet Epidemiol.* 24:150-157.
- Rojas-Carrasco KE. 2010. Validación del Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado en padres con un hijo en terapia intensiva. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 48:491-496.
- Roseboom PH, Grigoriadis DE, Sullivan SK, Herringa RJ, Kalin NH. 2005. *Soc Neurosci Abstr*: Abstract #445.4.
- Rossom RC, Coleman KJ, Ahmedani BK, Beck A, Johnson E, Oliver M, Simon GE. 2017. Suicidal ideation reported on the PHQ9 and risk of suicidal behavior across age groups. *J Affect Disord.* 215:77-84.
- Roy A, Pickar D, Linnoila M, Doran A, Ninan P, Paul S. 1985. Cerebrospinal Fluid Monoamine and Monoamine Metabolite Concentrations in Melancholia. *Psychiatry Res.* 15:281-292.
- Roy A, Segal N, Centerwall B, Robinette C. 1991. Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry.* 48:29-32.
- Roy A. 1992. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry.* 32:812-816.
- Roy A, Segal N, Sarchiapone M. 1995. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry.* 15:1075-1076.
- Roy A, Segal L. 2001. Suicidal behavior in twins: A replication. *J Affective Disord.* 66:71-74.

- Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, Goldman D, Enoch M. 2010. Interaction of FKBP5, a stress related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacology*. 35:1674-1683.
- Roy A, Hodgkinsonb C, De Luca V, Goldmanb D, Enochb M. 2012. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res*. 46:72-79.
- Roy B, Shelton RC, Dwivedi Y. 2017. DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. *J Psychiatr Res*. 89:115-124.
- Rutter M, Moffitt T, Caspi A. 2006. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry*. 47:226-261.
- Ryding E, Lindstrom M, Traskman L. 2008. The role of dopamine and serotonin in suicidal behavior and aggression. *Prog Brain Res*. 172:307-315.
- Schulsinger F, Kety S, Rosenthal D, Wender P. 1979. A family study of suicide. En: Schou M, Stromgren E. Editorial. Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders. Academic Press, Londres. p. 277-287.
- Segura AG, Mitjans M, Jiménez E, Fatjó-Vilas M, Ruiz V, Saiz PA, García-Portilla MP, González-Blanco L, Bobes J, Vieta E, Benabarre A, Arias B. 2019. Association of childhood trauma and genetic variability of CRH-BP and FKBP5 genes with suicidal behavior in bipolar patients. *J Affect Disord*. 255:15-22.
- Selye H. 1936. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 10:230-231.

- Sher L, Mann J, Traskman L, Winchel R, Huang Y, Fertuck E. 2006. Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters. *J Affect Disord.* 90:83-89.
- Sher L. 2007. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in the pathophysiology of alcohol misuse and suicidal behavior in adolescents. *International journal of adolescent medicine and health.* 19:3-9.
- Silva D, Vicente B, Saldiva S, Kohn R. 2013. Suicidal behavior and psychiatric disorders in Chile. A population-based study. *Rev Med Chile.* 141:1275-1282.
- Smith CE, Pisetsky EM, Wonderlich SA, Crosby RD, Mitchell JE, Joiner TE, Bardone-Cone A, Le Grange D, Klein MH, Crow SJ, Peterson CB. 2016. Is childhood trauma associated with lifetime suicide attempts in women with bulimia nervosa?. *Eat Weight Disord.* 21:199-204.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R. 1970. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto, Consulting Psychologist Press.
- SPSS.2012. *IBM SPSS Statistics for Windows*, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Suda A, Kawanishi C, Kishida I, Sato R, Yamada T, Nakagawa M, Hasegawa H, Kato D, Furuno T, Hirayasu Y. 2009. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population. *Neuropsychobiology.* 59:130-134.
- Supriyanto I, Sasada T, Fukutake M, Asano M, Ueno Y, Nagasaki Y, Shirakawa O, Hishimoto A. 2011. Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 15:252-6.

- Szigethy E, Conwell Y, Forbes N, Cox C, Caine E. 1994. Adrenal weight and morphology in victims of completed suicide. *Biol Psychiatry*. 36:374-380.
- Thomas D. 2000. Genetic epidemiology with a capital “E”. *Genet Epidemiol*. 19:289-300.
- Tregouet D, Gerelle V. 2007. A new JAVA interfase implementation of THESIAS: Testing haplotypes effects in association studies. *Bioinformatics*. 23:1038-1039.
- Turecki G, Ernest C, Jollont F, Labonté B, Mechawar N. 2012. The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. *Trends Neurosci*. 35:14-23.
- Turecki G. 2014. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Rev Neurosci*. 15:802-816.
- Turecki G, Meaney MJ. 2016. Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biological psychiatry*. 79:87–96.
- Tyrka A, Price L, Gelernter J, Schepker C, Anderson G, Carpenter L. 2009. Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: Effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. *Biol psychiatry*. 66:681-685.
- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. 1981. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta- endorphin. *Science*. 213:1394-1397.
- Van Laethem M, Beckers DGJ, Dijksterhuis A, Geurts SAE. 2017. Stress, fatigue, and sleep quality leading up to and following a stressful life event. *Stress Health*. 33:459–469.
- Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, Perrin M, Lewis K, Sutton S, Chan R, Turnbull A, Lovejoy D, Rivier C, Rivier J, Sawchenko P, Vale W. 1995. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature*. 378:287-292.

- Viengchareun S, Menuet D, Martinerie L, Pascual L, Lombes M. 2007. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal. 5*:1-16.
- Villafuerte S, Del Favero J, Adolfsson R, Souery D, Massat I, Mendlewicz J. 2002. Gene based SNP genetic association study of the corticotropin-releasing hormone receptor-2 (CRHR2) in major depression. *Am J Med Genet. 114*:222-226.
- Wang S, Kamphuis W, Huitinga I, Zhou J, Swaab D. 2008. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol Psychiatry. 13*:786– 799.
- Wender P, Kety S, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. 1986. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry. 43*:923–929.
- Wasserman D, Sokolowski M, Rozanov V, Wasserman J. 2008. The CRHR1 gene: a maker for suicidality in depressed males exposed to low stress. *Genes Brain Behav. 7*:14-19.
- Wasserman D, Wasserman J, Rozanov V, Sokolowski M. 2009. Depression in suicidal males: genetic risk variants in the CRHR1 gene. *Genes Brain Behav. 8*:72-79.
- Westphal N, Seasholtz A. 2006. CRH-BP: the regulation and function of a phylogenetically conserved binding protein. *Front Biosci. 11*:1878-1891.
- Willner P. 1995. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press; 1:921-931.
- Wilson K, Hansen D, Ming L. 2011. The traumatic stress response in child maltreatment and resultant neuropsychological effects. *Aggression and Violent Behavior. 16*:87-97.

- WHO.2019. Suicide. World Health Organization. <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/suicide> (Consultado el 7 de febrero del 2019).
- Wyszynski D. 1998. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. *Rev Panam Salud Pública.* 3:26-34.
- Yin H, Galfalvy H, Pantazatos SP, Huang YY, Rosoklija GB, Dwork AJ, Burke A, Arango V, Oquendo MA, Mann JJ. 2016. Glucocorticoid receptor-related genes: Genotype and brain gene expression relationships to suicide and major depressive disorder. *Depress Anxiety.* 33:531-540.
- Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. 1998. The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:3339-45.

XVII. ANEXO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL TDM, TBP TIPO 1 Y 2, DEFINIDOS POR EL DSM-IV-RT.

Criterios para el episodio depresivo mayor

- A. Presencia de cinco (o más) de los síntomas siguientes durante un período de 2 semanas, que se representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe de ser 1 estado de ánimo deprimido o 2 pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Nota: No se incluyen los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado del ánimo.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día, según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o de la observación realizada por otros (p. ej., llanto). En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.
 2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: En los niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
 4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.
 5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
 6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
 7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que puede ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
 9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.
- B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).
- E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Para un diagnóstico de TBP tipo I o tipo II, es necesario enfatizar en las características del episodio maníaco y el hipomaníaco.

Criterios para el episodio maníaco

- A. Un período bien diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si se necesita hospitalización).
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:
 - 1. Autoestima exagerada o grandiosidad.
 - 2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño).
 - 3. Más hablador de lo habitual o verborreico.
 - 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
 - 5. Distrabilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes).
 - 6. Aumento de la actividad dirigida intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora.
 - 7. Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).
- C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.
- D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
- E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como TBP I.

Criterios para el episodio hipomaníaco

- A. Un período bien diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.

- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:
1. Autoestima exagerada o grandiosidad.
 2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño).
 3. Más hablador de lo habitual o verborreico.
 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
 5. Distrabilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes).
 6. Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora.
 7. Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).
- C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.
- D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.
- E. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.
- F. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a los hipomaniacos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben diagnosticarse como TBP II.

Trastorno bipolar tipo I

- A. Presencia de un único episodio maníaco, sin episodios depresivos mayores anteriores.

Nota: La recidiva se define como un cambio en la polaridad desde la depresión, o como un intervalo de al menos 2 meses sin síntomas maníacos.

- B. El episodio maníaco no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Trastorno bipolar tipo II

- A. Presencia (o historia) de uno o más episodios depresivos mayores.

- B. Presencia (o historia) de al menos un episodio hipomaniáico.
- C. No ha habido ningún episodio maniáico.
- D. Los síntomas afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- E. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social/laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.



Effect of *CRHR1* and *CRHR2* gene polymorphisms and childhood trauma in suicide attempt

M. A. Sanabrais-Jiménez^{1,2} · C. E. Sotelo-Ramírez² · B. Ordoñez-Martínez² · J. Jiménez-Pavón² · G. Ahumada-Curiel³ · S. Piana-Díaz³ · G. Flores-Flores³ · M. Flores-Ramos⁴ · A. Jiménez-Anguiano⁵ · B. Camarena² 

Received: 4 December 2018 / Accepted: 10 March 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Abstract

Family, twin, and adoption studies have suggested that genetic factors might be involved in suicidal behavior. Corticotropin-releasing receptor type 1 (*CRHR1*) and 2 (*CRHR2*) genes play a key role in the activation and modulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, which is considered a major stress regulator. Childhood trauma is an environmental risk factor associated with suicide attempt (SA) and it has been related to HPA axis dysregulation. This study aimed at analyzing the relationship of *CRHR1* and *CRHR2* genes with childhood trauma concerning the development of SA. In this study, we included 366 affective disorder patients. Among them, 183 patients had SA at least once and 183 had not SA. Information regarding SA and childhood trauma was obtained from medical records. Multifactor Dimensionality Reduction program was used to detect gene–environment interactions between *CRHR1* (rs110402, rs242924, and rs16940665) and *CRHR2* (rs2190242, rs2284217, and rs2014663) with childhood trauma in SA. The analysis showed an interaction of *CRHR1* and *CRHR2* with childhood trauma, thus conferring increased risk of having presented at least one SA (OR 7.44; 95% CI 4.58–12.07; $p < 0.0001$). In addition, we observed the following in the trauma subtypes analysis: physical negligence (OR 4.72; 95% CI 3.01–7.40; $p < 0.0001$), emotional abuse (OR 5.76; 95% CI 3.67–9.05; $p < 0.0001$), and sexual abuse (OR 5.70; 95% CI 3.62–8.97; $p < 0.0001$). Our results suggested that genetic variants of *CRHR1* and *CRHR2* genes in addition to physical negligence, and emotional and sexual abuse, contribute to increase risk of presented at least one SA.

Keywords Suicide attempt · Corticotropin-releasing receptor · G × E interaction · Childhood trauma

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00702-019-01991-4>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ B. Camarena
camare@imp.edu.mx

¹ Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Mexico City, Mexico

² Departamento de Farmacogenética, Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, Calz Mexico-Xochimilco, 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 Mexico City, Mexico

³ Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, Mexico City, Mexico

⁴ Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, Mexico City, Mexico

⁵ Área de Neurociencias, Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Mexico City, Mexico

Introduction

Suicidal behavior represents a worldwide public health problem. The World Health Organization estimates that more than 800,000 people commit suicide per year (WHO 2019) and at least ten times more people attempt suicide (Wasserman et al. 2009). Mental illness is associated with almost 90% of suicide cases, mainly affective disorders which increased risk of suicide (Ludwig et al. 2018). Twin and adoption studies have showed genetic and environmental components in suicidal behavior. Heritability was estimated at 30–55%, which suggests that genetic factors could be interacting with environmental factors and increasing the risk of suicide attempt (SA) (Voracek and Loibl 2007; Brent and Melhem 2008). For example, childhood adversity can affect the stress response in an individual with genetic vulnerability to suicidal behavior.

The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis regulates stress response (Breen et al. 2015). In response to acute

stress, the hypothalamic corticotropin releasing hormone (CRH) interacts with type 1 and 2 receptors (CRHR1 and CRHR2, respectively) and stimulates the anterior pituitary to release adrenocorticotrophic hormone, which in turn stimulates the adrenal cortex to release glucocorticoid hormone (cortisol). Cortisol binds to the glucocorticoid receptor in the hippocampus. This complex is translocated from the cytoplasm to the nucleus to facilitate the transcription of stress-response genes (Roy et al. 2012; Turecki 2014).

CRHR1 and CRHR2 are two G protein-coupled CRH receptors identified in rat models (Liaw et al. 1996). Furthermore, animal models reported that CRHR1 plays an important role in mediating the stress response and anxiety-related behaviors (Smith et al. 1998; Timpl et al. 1998).

Also, an anxiogenic phenotype was reported in *Crhr2*-knockout mice in addition to an increased endocrine response and an impaired recovery after exposure to stress in the elevated plus-maze and open-field test. This suggests that *CRHR2* gene is involved in stress responsivity and the homeostasis restoration to the HPA axis (Bale et al. 2000; Inda et al. 2017).

Dysregulations in the gene expression of *CRHR1* and *CRHR2* have been associated with mood disorders and suicidal behavior. Nemeroff et al. (1988) observed a marked reduction in the number of CRH binding sites in the frontal cortex of suicide victims. Also, Hiroi et al. (2001) showed a mRNA expression decrease of *CRHR1* and increase of *CRHR2* in pituitaries of suicide victims. Moreover, it was reported a dysregulation in *CRHR1* but not *CRHR2* mRNA expression in frontal cortical of depressed suicide victims (Merali et al. 2004).

In addition, gene interaction between *CRHR1*, *CRHR2*, and childhood trauma has been reported in suicidal behavior. Ben-Efraim et al. (2011) found interaction between *CRHR1* gene and physical assault and/or abuse in children or adolescent females with SA. Another study which analyzed decision-making impairment observed interaction between *CRHR1* and *CRHR2* genes and childhood trauma in patients with SA (Guillaume et al. 2013). Furthermore, Roy et al. (2012) did not show interaction between *CRHR1* and *CRHR2* genes and childhood trauma in patients with SA and substance dependence. Additionally, there was no significant relation between genetic variations in 19 genes involved in the HPA axis (including *CRHR1* and *CRHR2*) and childhood physical or/and sexual abuse in patients with bipolar disorder and SA (Breen et al. 2015). Recently, Ludwig et al. (2018) found interaction between *CRHR1* and childhood trauma in the development of SA in patients with affective disorders.

Findings concerning the interaction of *CRHR1* and *CRHR2* with childhood trauma in the development of SA are not conclusive. Therefore, the aim of this study was to analyze association between *CRHR1* and *CRHR2* gene

polymorphisms and SA and examine the interaction of *CRHR1* and *CRHR2* with childhood trauma in the development of SA.

Materials and methods

Sample selection

This study included 366 Mexican patients (284 females and 82 males), who met DSM-IV-RT criteria for bipolar disorder ($n=216$) and major depressive disorder ($n=150$). They were recruited from Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. The sample included 183 patients with at least once attempt suicide and 183 without attempt suicide. SA was defined as a self-destructive behavior with intent to end one's life, independent of resulting damage. The information from the patients about the childhood trauma was obtained systematically by psychiatrists in the clinical interview and registered in the medical records. The definition of childhood trauma was implemented by a psychiatrist that reviewed all the clinical information and classified the different subtypes according to the definition proposed by Bernstein and Fink (1998) in negligence (emotional and physical) and abuse (emotional, physical, and sexual).

All patients offered written informed consent at time of recruitment. The Ethics Committee of the Institute previously approved the study.

Genotyping

Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples using the Flexigene DNA kit (Qiagen, Minneapolis, MN). *CRHR1* (rs110402, rs242924, and rs16940665) and *CRHR2* (rs2190242, rs2284217, and rs2014663) polymorphisms were selected, given that they had been previously studied in SA (Ben-Efraim et al. 2011; Roy et al. 2012) and SA in affective disorders (Breen et al. 2015; Ludwig et al. 2018). Genotyping was analyzed by custom TaqMan assays for rs110402 (C_2544843_10), rs242924 (C_2257689_10), rs16940665 (C_25991743_10), rs2190242 (C_15872861_10), rs2284217 (C_15960586_10) and rs2014663 (C_2267595_20). Genotyping was performed with the allele-specific TaqMan assay method using the ABI Prism[®]7500 Sequence Detection System according to the manufacturer's protocols (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA). The final volume of the reaction was 7 μ l, consisting of 100 ng of genomic DNA, 1 \times TaqMan Universal Master Mix, and 0.71 \times SNP Genotyping Assay Mix (Applied Biosystems Inc.). Forty cycles of PCR were performed under the following conditions after denaturing at 95 $^{\circ}$ C for 10 min: denaturing at 95 $^{\circ}$ C for 15 s and annealing at 60 $^{\circ}$ C for 1 min. All genotyping was

performed without having any information about the sample under study.

Statistical analysis

Demographics and clinical characteristics were analyzed using Chi square test and *t* student test. All statistical analysis was performed using the SPSS 21.0 (SPSS, Armonk, NY, USA).

The power analysis was performed using the program QUANTO V.1.2.4 (Gaudeman and Morrison 2019) showing in the sample a power of 0.9 to detect a twofold increased risk, assuming an additive genetic model, a risk allele frequency of 0.11, and α level of 0.05 and a control–case ratio of 1:1.

Genotype and allele frequencies analysis in patients with and without SA were performed using Chi square test with Epidat version 3.1. (Hervada et al. 2004). Bonferroni correction for multiple testing was applied (for six polymorphisms corrected at $p < 0.008$).

Linkage disequilibrium (LD) matrix based on the D' parameter in the patients was estimated using Haploview version 4.2 (Barrett et al. 2005). THESIAS program was used to analyze haplotype effects. The results were expressed as a haplotypic odds ratio in reference to the most frequent haplotype (Tregouet and Garelle 2007).

We also analyzed gene–gene ($G \times G$) and gene–environment ($G \times E$) interaction using the multifactor dimensionality reduction (MDR) software version 3.0.2 and MDR permutation testing software version 1.0 beta (Hahn et al. 2003; Ritchie et al. 2003). The MDR method is used in detecting high-order nonlinear or non-additive interactions in case–control studies with small sample size to improve the effect of multiple genetic loci and environment in the development of a disease (Ritchie et al. 2001, 2003; Montsinger and Ritchie 2006). MDR collapses multilocus and environment data into a single-dimensional variable with two levels (high and low risk) using a balance sample of cases and controls (Hahn et al. 2003). The interaction models are evaluated using the testing balanced accuracy (TBA; measure how often individuals are correctly classified with respect to their case/control status) and the cross-validation consistency (CVC; evaluates the consistency with which individuals are classified). The best final model is defined for values of TBA between 0.55 and 0.69; a CVC of 10, that is considered strong evidence of a multifactor interaction, and a significant p value derived from 1000 permutations (Ritchie et al. 2001; Moore 2019). MDR program avoids problems generated with the use of parametric statistics in the analysis of high-order interactions, minimizes the false-positive results due to multiple testing, and it is not assumed a genetic model (Ritchie et al. 2001).

Disadvantages of MDR program can be computationally intensive, especially when several genetic variants and environmental factors need to be evaluated, and the method requires a large sample size for the analysis of models with a high dimensionality (Ritchie et al. 2001).

Results

Analysis of demographic and clinical characteristics

The analysis of demographic characteristics showed significant differences by age and sex between SA and without SA patients (Table 1). There were significant differences by primary diagnoses showing a high presence of major depressive disorder in patients with SA (Table 1). The SA patients were more likely to have comorbidity with borderline personality disorder and post-traumatic stress disorder than patients without SA (Table 1). Finally, childhood trauma is presented in Table 1 showing differences in sexual abuse between SA and without SA patients.

Association analysis

All SNPs were in Hardy–Weinberg equilibrium ($p \geq 0.05$). Genotype and allele distributions of *CRHR1* (rs110402, rs242924, and rs16940665) and *CRHR2* (rs2190242, rs2284217, and rs2014663) gene polymorphisms are shown in Table 2. There were no differences between *CRHR1* and *CRHR2* gene polymorphisms and SA compared with subjects without SA (Table 2). The analysis of *CRHR1* and *CRHR2* variants by sex did not show differences in patients with SA (Online Resource Table S1). There were differences between the primary diagnosis and *CRHR1*/rs16940665 (Online Resource Table S2).

Haplotype analysis

The *CRHR1* and *CRHR2* haplotype structures are shown in Fig. 1. Concerning *CRHR1*, we observed a haplotype block 1 composed of rs110402 and rs242924 ($D' = 0.95$, $r^2 = 0.88$) (Fig. 1). *CRHR2* gene showed a haplotype block 1 composed of rs2190242 and rs2014663 ($D' = 0.83$, $r^2 = 0.51$), and haplotype block 2 composed of rs2284217 and rs2014663 ($D' = 0.88$, $r^2 = 0.30$) (Fig. 1). The haplotype analysis did not show any statistical differences between subjects with SA and without SA (data not shown).

Gene–gene interaction

Table 3 shows the results of MDR analysis showing the best model with six-loci for *CRHR1* and *CRHR2* gene polymorphisms with a TBA of 0.5519 and a maximum CVC of 10

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the sample

| Characteristics | Total (<i>n</i> =366) | SA (<i>n</i> =183) | Without SA (<i>n</i> =183) | Statistics |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Age, mean (SD) | 40.51 (15.5) | 35.72 (13.0) | 45.3 (16.3) | $t = -6.2, p=0.000$ |
| Gender, <i>n</i> (%) | | | | |
| Females | 284 (77.6) | 153 (83.6) | 131 (71.6) | $\chi^2=6.9, p=0.008$ |
| Males | 82 (22.4) | 30 (16.4) | 52 (28.4) | |
| Principal diagnosis, <i>n</i> (%) | | | | |
| Bipolar disorder | 216 (59) | 82 (44.8) | 134 (73.2) | $\chi^2=29.4, p=0.000$ |
| Major depressive disorder | 150 (41) | 101 (55.2) | 49 (26.8) | |
| Comorbidities, <i>n</i> (%) | | | | |
| Generalized anxiety disorder | 67 (18.3) | 34 (18.6) | 33 (18) | ns |
| Borderline personality disorder | 60 (16.4) | 52 (28.4) | 8 (4.4) | $\chi^2=36.8, p=0.000$ |
| Alcohol and drug use | 35 (9.6) | 20 (10.9) | 15 (8.2) | ns |
| Post-traumatic stress disorder | 9 (2.5) | 9 (4.9) | 0 | $\chi^2=7.3, p=0.007$ |
| Obsessive–compulsive disorder | 8 (2.2) | 5 (2.7) | 3 (1.6) | ns |
| Family history of suicide | 26 (7.1) | 15 (8.2) | 11 (6) | ns |
| Suicide attempt, <i>n</i> (%) | | | | |
| 1 | | 87 (47.5) | | |
| 2 | | 38 (20.8) | | |
| 3 | | 29 (15.8) | | |
| ≥4 | | 29 (15.8) | | |
| Childhood trauma, <i>n</i> (%) | 154 (42.1) | 94 (51.4) | 60 (32.8) | $\chi^2=12.2, p=0.0005$ |
| Negligence | 61 (16.7) | 29 (15.8) | 32 (17.5) | ns |
| Emotional negligence | 55 (15) | 26 (14.2) | 29 (15.8) | ns |
| Physical negligence | 23 (6.3) | 8 (4.4) | 15 (8.2) | ns |
| Abuse | 141 (38.5) | 87 (47.5) | 54 (29.5) | $\chi^2=11.8, p=0.0006$ |
| Emotional abuse | 92 (25.1) | 50 (27.3) | 42 (23) | ns |
| Physical abuse | 60 (16.4) | 34 (18.6) | 26 (14.2) | ns |
| Sexual abuse | 74 (20.2) | 48 (26.2) | 26 (14.2) | $\chi^2=7.5, p=0.0063$ |

ns no significant

out 10 and a p value <0.001 by 1000-fold permutation test. There was a significant interaction among these *loci* and the risk to develop SA with an odds ratio (OR) of 4.25 (95% CI 2.71–6.65).

Gene–environment interaction

Finally, we analyzed $G \times E$ interaction for the risk of developing a SA using MDR software between the *CRHR1* and *CRHR2* gene polymorphisms and childhood trauma. The analysis of $G \times E$ interaction of single SNPs and childhood trauma showed statistical differences in SA patients (Online Resource Table S3).

In the analysis of *CRHR1* and *CRHR2* gene variants and childhood trauma, we found prediction to SA risk (TBA 0.5546) and the OR was 7.44 (95% CI 4.58–12.07). In addition, the negligence and abuse subtypes analysis showed the three best interaction models in relation with physical negligence (TBA 0.5574; OR 4.72; 95% CI 3.01–7.40), emotional abuse (TBA 0.5710; OR 5.76; 95% CI 3.67–9.05), and

sexual abuse (TBA 0.5710; OR 5.70; 95% CI 3.62–8.97) concerning the risk of developing SA. All $G \times E$ interaction models showed CVC of 10 out 10 and a $p < 0.001$ (Table 3).

Discussion

We investigated the effect of two candidate genes involved in the activation of HPA axis and childhood trauma in the development of SA in a sample of Mexican patients with affective disorders.

Confirming previous studies, we observed in the present study that SA patients had a high frequency of females, major depressive disorder, comorbidity with borderline personality disorder, and post-traumatic stress disorder (Turecki et al. 2012; Blasco-Fontecilla et al. 2016; Olfson et al. 2017; Rossom et al. 2017; Orozco et al. 2018). Also, our study found similar rates of childhood trauma to other studies that used a similar assessment of trauma in SA patients (Murphy et al. 2011; Breen et al. 2015). In contrast, the studies

Table 2 Genotype and allele frequencies of *CRHR1* and *CRHR2* variants in patients with and without suicide attempt

| Polymorphism | Genotype | | | χ^2 | <i>p</i> | Allele | | χ^2 | <i>p</i> |
|--------------|------------|-----------|-----------|----------|----------|------------|------------|----------|----------|
| <i>CRHR1</i> | | | | | | | | | |
| rs110402 | AA | AG | GG | | | A | G | | |
| SA | 99 (0.54) | 64 (0.35) | 20 (0.11) | 3.0465 | 0.2180 | 264 (0.72) | 104 (0.28) | 3.5314 | 0.0602 |
| Without SA | 83 (0.45) | 73 (0.40) | 27 (0.15) | | | 239 (0.65) | 127 (0.35) | | |
| rs242924 | TT | TG | GG | | | A | G | | |
| SA | 97 (0.53) | 64 (0.35) | 22 (0.12) | 2.1671 | 0.3384 | 258 (0.70) | 108 (0.30) | 2.5036 | 0.1136 |
| Without SA | 84 (0.46) | 70 (0.38) | 29 (0.16) | | | 238 (0.65) | 128 (0.35) | | |
| rs16940665 | TT | TC | CC | | | T | C | | |
| SA | 147 (0.81) | 19 (0.10) | 17 (0.09) | 7.2300 | 0.0269 | 313 (0.86) | 53 (0.14) | 2.0877 | 0.1485 |
| Without SA | 149 (0.82) | 28 (0.15) | 6 (0.03) | | | 326 (0.89) | 40 (0.11) | | |
| <i>CRHR2</i> | | | | | | | | | |
| rs2190242 | AA | AC | CC | | | A | C | | |
| SA | 121 (0.66) | 53 (0.29) | 9 (0.05) | 1.3044 | 0.5209 | 295 (0.81) | 71 (0.19) | 0.1429 | 0.7054 |
| Without SA | 121 (0.66) | 57 (0.31) | 5 (0.03) | | | 299 (0.82) | 67 (0.18) | | |
| rs2284217 | GG | GA | AA | | | G | A | | |
| SA | 88 (0.48) | 79 (0.43) | 16 (0.09) | 0.0120 | 0.9940 | 255 (0.70) | 111 (0.30) | 0.0065 | 0.9358 |
| Without SA | 89 (0.49) | 78 (0.42) | 16 (0.09) | | | 256 (0.70) | 110 (0.30) | | |
| rs2014663 | TT | TC | CC | | | T | C | | |
| SA | 134 (0.73) | 44 (0.24) | 5 (0.03) | 0.0613 | 0.9698 | 312 (0.85) | 54 (0.15) | 0.0441 | 0.8336 |
| Without SA | 136 (0.74) | 42 (0.23) | 5 (0.03) | | | 314 (0.86) | 52 (0.14) | | |

Bonferroni's correction adjusted to $p \leq 0.008$

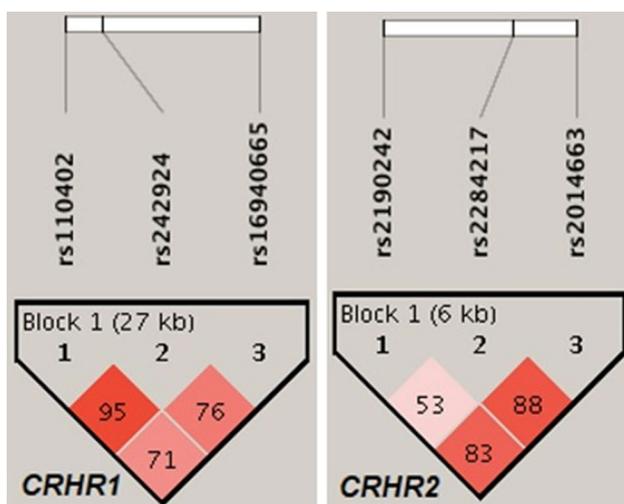


Fig. 1 *CRHR1* and *CRHR2* linkage disequilibrium structure. The numbers in the squares refer to pairwise D' . Haplotype blocks were defined using a setting of average pairwise D' within-block of ≥ 0.80 , while the color intensity correlates to the pairwise r' values as determined using Haploview. The direction of gene transcription is from left to right

that assessed childhood trauma using the Childhood Trauma Questionnaire showed high rates compared with our study (Hadland et al. 2012; Guillaume et al. 2013; Smith et al. 2016). Therefore, the percentage found in our sample could

be underestimated. However, it has been suggested that childhood trauma is often not reported in clinical settings, whereas systematic evaluation can increase disclosure rates (Bernstein et al. 1997).

We did not find any association between *CRHR1* and *CRHR2* gene polymorphisms and SA. Therefore, our study is consistent with previous reports (Murphy et al. 2011; Roy et al. 2012; Leszczynska et al. 2013). However, the analysis of primary diagnoses found association between *CRHR1*/rs16940665 and bipolar disorder patients with SA. Leszczynska et al. (2013) did not find association with *CRHR1*/rs16940665 in patients with affective disorders. Moreover, the haplotype analysis of *CRHR1* and *CRHR2* supports previous negative findings between SA and *CRHR1* and *CRHR2* genes (Roy et al. 2012; Ludwig et al. 2018).

SA is a heterogeneous behavior due to a combination of multiple genes with a small effect. Furthermore, evidence showed that environmental factors play a fundamental role in modulating or triggering genetic predisposition to SA (Mandelli and Serretti 2013).

We found interaction between *CRHR1* and *CRHR2* in SA patients with affective disorders. It is worth mentioning that a previous study reported interaction of *CRHR1* and *CRHR2* with SA in patients suffering from schizophrenia (De Luca et al. 2010). Therefore, the present study supported the previously reported findings about the interaction between *CRHR1* and SA.

Table 3 Best models for the risk of suicide attempt between *CRHR1* and *CRHR2* genes and childhood trauma

| Interaction | Testing balanced accuracy | OR (95% CI) | <i>p</i> | CVC |
|--|---------------------------|-------------------|----------|-------|
| Gene–gene | | | | |
| <i>CRHR1</i> and <i>CRHR2</i> ^a | 0.5519 | 4.25 (2.71–6.65) | <0.001 | 10/10 |
| Gene–environment | | | | |
| <i>CRHR1</i> , <i>CRHR2</i> and childhood trauma ^a | 0.5546 | 7.44 (4.58–12.07) | <0.001 | 10/10 |
| <i>CRHR1</i> , <i>CRHR2</i> and negligence | 0.4809 | 4.79 (3.05–7.53) | <0.001 | 10/10 |
| <i>CRHR1</i> , <i>CRHR2</i> and emotional negligence | 0.4781 | 4.54 (2.90–7.12) | <0.001 | 10/10 |
| <i>CRHR1</i> , <i>CRHR2</i> and physical negligence ^a | 0.5574 | 4.72 (3.01–7.40) | <0.001 | 10/10 |
| <i>CRHR1</i> , <i>CRHR2</i> and abuse ^a | 0.5519 | 6.90 (4.30–11.07) | <0.001 | 10/10 |
| <i>CRHR1</i> , <i>CRHR2</i> and emotional abuse ^a | 0.5710 | 5.76 (3.67–9.05) | <0.001 | 10/10 |
| <i>CRHR1</i> , <i>CRHR2</i> and physical abuse | 0.5328 | 4.88 (3.13–7.60) | <0.001 | 10/10 |
| <i>CRHR1</i> , <i>CRHR2</i> and sexual abuse ^a | 0.5710 | 5.70 (3.62–8.97) | <0.001 | 10/10 |

CRHR1 (rs110402, rs242924 and rs16940665), *CRHR2* (rs2190242, rs2284217 and rs2014663)

OR odds ratio, CI confidence interval; CVC cross-validation consistency, 1000-fold permutation test

^aBest models of interaction in SA

In addition, we found G × E interaction between *CRHR1* and *CRHR2* genes and childhood trauma in SA. Two previous studies investigated the interaction between *CRHR1* and childhood trauma in the development of SA. The first study showed interaction between *CRHR1* gene and stressful life events in females with SA (Ben-Efraim et al. 2011). The second study showed the interaction between *CRHR1* gene and childhood trauma in affective disorder patients with SA (Ludwig et al. 2018). Interestingly, we observed an interaction between *CRHR1* and *CRHR2* genes, and physical negligence and emotional and sexual abuse associated with the development of SA. These findings support previous studies that showed interaction between *CRHR1* and *CRHR2* and specific types of childhood trauma in SA. Guillaume et al. (2013) observed the effect of childhood sexual abuse and emotional neglect on decision-making and their interaction with *CRHR1* and *CRHR2* genes in SA. Breen et al. (2015) analyzed 235 polymorphisms of genes involved in HPA axis and reported a no significant trend between *CRHR1* and early childhood abuse and SA in a sample of bipolar disorder patients. Phenotypic features that may have contributed to differences in the findings reported include the primary psychiatric diagnoses of the sample, a standardized definition of childhood trauma, subtype of trauma, sex and sample size.

The present study replicated the findings reporting interaction between *CRHR1* gene and childhood trauma in affective disorders patients with SA (Ludwig et al. 2018). Moreover, our study included the analysis of *CRHR2* gene showing in the analysis of childhood trauma subtypes interaction between the two *CRH* receptor genes and physical negligence, emotional abuse, and sexual abuse. Therefore, our findings may suggest that *CRHR1*, *CRHR2* genes

and a subtype of childhood interact in the susceptibility to present at least one SA in affective disorder patients.

The association analysis of single SNPs and haplotypes of *CRHR1* and *CRHR2* genes did not show statistical differences between the comparison groups. However, we replicated the findings that support G × G and G × E interactions in the risk to develop a SA (De Luca et al. 2010; Ludwig et al. 2018).

The findings regarding association of single polymorphisms or the analysis of multiple variants within a gene to create haplotypes would have very limited value in the risk to develop multigenic complex diseases. Polygenic behaviors, such as SA, is the result of the complex interplay of genetic and environmental factors (Assary et al. 2018). Therefore, our findings suggest that we did not detect a minor-effect of the SNPs analyzed in *CRHR1* and *CRHR2* genes in SA. Also, the constructing haplotypes from SNP variants of the two *CRH* receptor genes did not observe association with SA. However, our results support a G × E interaction between *CRHR1*, *CRHR2* and sexual and emotional abuse, and physical negligence in subjects with at least one SA.

There were certain limitations to our study. First, we did not include a scale to assess childhood trauma, given that we obtained this information from medical records, considering the definition of Bernstein and Fink (1998). The Childhood Trauma Questionnaire has a high validity and reliability for assessing childhood abuse and neglect; however, previous studies have been considered valid, even though the information was obtained from retrospective reports (Goodman et al. 1999; Kelleher et al. 2008; De Venter et al. 2017). Second, our small sample size could not be effective to detect small genetic effects between genetic and environmental factors

involved in development of SA; therefore, the $G \times E$ interactions should be analyzed carefully. Third, the study analyzed two genes involved in the HPA axis; however, SA is a multifactorial behavior encompassing other systems such as polyamine, catecholaminergic, serotonergic, GABA, glutamate, neuroinflammation and lipid metabolism (Lutz et al. 2017). Fourth, we did not include the assessment of personality traits related to SA, such as anxiety, aggressiveness, and impulsivity.

In conclusion, our study supported the findings of $G \times E$ interaction between *CRHR1* and childhood trauma. Also, we showed that *CRHR1* and *CRHR2* interact with childhood trauma, mainly physical negligence, emotional and sexual abuse to develop SA. This suggests that these two receptors involved in HPA axis and childhood trauma could be associated with the risk to develop SA. Nonetheless, these findings should be further analyzed in a larger sample of affective disorders patients with SA.

Acknowledgements This work was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología Scholarship (no. 302028) to Marco Sanabrais and by Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. We thank all patients for participating in this study.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in this study were in accordance with the Ethics Committee of the Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Assary E, Vincent JP, Keers R, Pluess M (2018) Gene–environment interaction and psychiatric disorders: review and future directions. *Semin Cell Dev Biol* 77:133–143. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.10.016>
- Bale TL, Contarino A, Smith GW, Chan R, Gold LH, Sawchenko PE, Koob GF, Vale WW, Lee KF (2000) Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nat Genet* 24:410–414. <https://doi.org/10.1038/74263>
- Barrett J, Fry B, Maller J, Daly M (2005) Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21:263–265. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>
- Ben-Efraim Y, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M (2011) Gene–environment interactions between *CRHR1* variants and physical assault in suicide attempts. *Genes Brain Behav* 10:663–672. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00703.x>
- Bernstein D, Fink L (1998) Childhood trauma questionnaire. A retrospective self-report manual. The Psychological Corporation, San Antonio
- Bernstein DP, Ahluvalia T, Pogge D, Handelsman L (1997) Validity of the childhood trauma questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:340–348. <https://doi.org/10.1097/00004583-199703000-00012>
- Blasco-Fontecilla H, Rodrigo-Yanguas M, Giner L, Lobato-Rodríguez MJ, de Leon J (2016) Patterns of comorbidity of suicide attempters: an update. *Curr Psychiatry Rep* 18:93. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0733-y>
- Breen E, Seifuddin F, Zandi P, Potash J, Willour V (2015) Investigating the role of early childhood abuse and HPA axis genes in suicide attempters with bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 25:106–111. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000082>
- Brent DA, Melhem N (2008) Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin N Am* 31:157–177. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2008.02.001>
- De Luca V, Tharmalingam S, Zai C, Potapova N, Strauss J, Vincent J, Kennedy JL (2010) Association of HPA axis genes with suicidal behavior in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 24:677–682. <https://doi.org/10.1177/0269881108097817>
- De Venter M, Van Den Eede F, Pattyn T, Wouters K, Veltman DJ, Penninx BWJH, Sabbe BG (2017) Impact of childhood trauma on course of panic disorder: contribution of clinical and personality characteristics. *Acta Psychiatr Scand* 135:554–563. <https://doi.org/10.1111/acps.12726>
- Gaudeman WJ, Morrison JM (2019) Quanto 1.2.4: a computer program for power and sample size calculations for genetic-epidemiology studies. University of Southern California. <http://biostats.usc.edu/Quanto.html>. Accessed 11 Feb 2019
- Goodman LA, Thompson KM, Weinfurt K, Corl S, Acker P, Mueser KT, Rosenberg SD (1999) Reliability of reports of violent victimization and posttraumatic stress disorder among men and women with serious mental illness. *J Trauma Stress* 12:587–599. <https://doi.org/10.1023/A:1024708916143>
- Guillaume S, Perroud N, Jollant F, Jaussent I, Olié E, Malafosse A, Courtet P (2013) HPA axis genes may modulate the effect of childhood adversities on decision-making in suicide attempters. *J Psychiatr Res* 47:259–265. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.014>
- Hadland SE, Marshall BD, Kerr T, Qi J, Montaner JS, Wood E (2012) Suicide and history of childhood trauma among street youth. *J Affect Disord* 136:377–380. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.019>
- Hahn LW, Ritchie MD, Moore JH (2003) Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene–gene and gene–environment interactions. *Bioinformatics* 19:376–382. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btf869>
- Hervada VX, Santiago IP, Vazquez F, Castillo SC, Loyola EE, Silva LA (2004) Epidad 3.0 Programa para análisis epidemiológicos de datos tabulados. *Rev Esp Salud Publica* 78:277–280. <https://doi.org/10.1590/S1135-57272004000200013>
- Hiroi N, Wong ML, Licinio J, Park C, Young M, Gold PW, Chrousos GP, Bornstein SR (2001) Expression of corticotropin releasing hormone receptors type I and type II mRNA in suicide victims and controls. *Mol Psychiatry* 6:540–546. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000908>
- Inda C, Armando NG, Dos Santos Claro PA, Silberstein S (2017) Endocrinology and the brain: corticotropin-releasing hormone signaling. *Endocr Connect* 6:R99–R120. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0111>
- Kelleher I, Harley M, Lynch F, Arseneault L, Fitzpatrick C, Cannon M (2008) Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolescent sample. *Br J Psychiatry* 193:378–382. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.049536>
- Leszczynska A, Szczepankiewicz A, Pawlak J, Dmitrzak M, Hauser J (2013) Association, haplotype, and gene–gene interactions of the

- HPA axis genes with suicidal behaviour in affective disorders. *Sci World J*. <https://doi.org/10.1155/2013/207361>
- Liaw CW, Lovenberg TW, Barry G, Oltersdorf T, Grigoriadis DE, de Souza EB (1996) Cloning and characterization of the human corticotropin-releasing factor-2 receptor complementary deoxyribonucleic acid. *Endocrinology* 137:72–77. <https://doi.org/10.1210/endo.137.1.8536644>
- Ludwig B, Kienesberger K, Carlberg L, Swoboda P, Bernegger A, Koller R, Wang Q, Inaner M, Zotter M, Kapusta N, Haslacher H, Aigner M, Kasper S, Schosser A (2018) Influence of CRHR1 polymorphisms and childhood abuse on suicide attempts in affective disorders: a G×E approach. *Front Psychiatry* 9:165. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00165>
- Lutz PE, Mechawar N, Turecki G (2017) Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Mol Psychiatry* 22:1395–1412. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.141>
- Mandelli L, Serretti A (2013) Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: an update. *Neurosci Biobehav Rev* 37:2375–2397. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.011>
- Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Anisman H (2004) Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci* 24:1478–1485. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4734-03.2004>
- Montsinger AA, Ritchie MD (2006) Multifactor dimensionality reduction: an analysis strategy for modelling and detecting gene–gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Hum Genom* 2:318–328. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-318>
- Moore JH (2019) MDR 101—Part 4—results. Epistasis Blog from the Computational Genetics Laboratory at the University of Pennsylvania. <http://www.epistasisblog.org/2006/12/>. Accessed 7 Feb 2019
- Murphy T, Ryan M, Foster T, Kelly C, McClelland R, O’Grady J, Corcoran E, Brady J, Reilly M, Jeffers A, Brown K, Maher A, Bannan N, Casement A, Lynch D, Bolger S, Tewari P, Buckley A, Quinlivan L, Daly L, Kelleher C, Malone K (2011) Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with *association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms*. *Behav Brain Funct* 7:22. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-22>
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M (1988) Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 45:577–579. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800300075009>
- Olfson M, Blanco C, Wall M, Liu SM, Saha TD, Pickering RP, Grant BF (2017) National trends in suicide attempts among adults in the united states. *JAMA Psychiatry* 74:1095–1103. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2582>
- Orozco R, Benjet C, Borges G, Moneta Arce MF, Fregoso Ito D, Fleiz C, Villatoro JA (2018) Association between attempted suicide and academic performance indicators among middle and high school students in Mexico: results from a national survey. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 12:9. <https://doi.org/10.1186/s13034-018-0215-6>
- Ritchie MD, Hahn LW, Roddi N, Bailey LR, Dupont WD, Parl FF, Moore JH (2001) Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *Am J Hum Genet* 69:138–147. <https://doi.org/10.1086/321276>
- Ritchie MD, Hahn LW, Moore JH (2003) Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity. *Genet Epidemiol* 24:150–157. <https://doi.org/10.1002/gepi.10218>
- Rossum RC, Coleman KJ, Ahmedani BK, Beck A, Johnson E, Oliver M, Simon GE (2017) Suicidal ideation reported on the PHQ9 and risk of suicidal behavior across age groups. *J Affect Disord* 215:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.037>
- Roy A, Hodkinson C, DeLuca V, Goldman D, Enoch M (2012) Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 46:72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.09.009>
- Smith GW, Aubry JM, Dellu F, Contarino A, Bilezikjian LM, Gold LH, Chen R, Marchuk Y, Hauser C, Bentley CA, Sawchenko PE, Koob GF, Vale W, Lee KF (1998) Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron* 20:1093–1102. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80491-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80491-2)
- Smith CE, Pisetsky EM, Wonderlich SA, Crosby RD, Mitchell JE, Joiner TE, Bardone-Cone A, Le Grange D, Klein MH, Crow SJ, Peterson CB (2016) Is childhood trauma associated with lifetime suicide attempts in women with bulimia nervosa? *Eat Weight Disord* 21:199–204. <https://doi.org/10.1007/s40519-015-0226-8>
- Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, Kresse A, Reul JM, Stalla GK, Blanquet V, Steckler T, Holsboer F, Wurst W (1998) Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. *Nat Genet* 19:162–166. <https://doi.org/10.1038/520>
- Tregouet D, Garelle V (2007) A new JAVA interface implementation of THESIAS: testing haplotype effects in association studies. *Bioinformatics* 23:1038–1039. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm058>
- Turecki G (2014) The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Rev Neurosci* 15:802–816. <https://doi.org/10.1038/nrn3839>
- Turecki G, Ernst C, Jollant F, Labonté B, Mechawar N (2012) The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. *Trends Neurosci* 35:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.008>
- Voracek M, Loibl LM (2007) Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr* 119:463–475. <https://doi.org/10.1007/s00508-007-0823-2>
- Wasserman D, Wasserman J, Rozanov V, Sokolowski M (2009) Depression in suicidal males: genetic risk variants in the CRHR1 gene. *Genes Brain Behav* 8:72–79. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00446.x>
- WHO (2019) Suicide. World Health Organization. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. Accessed 7 Feb 2019

Publisher’s Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00095

Matrícula: 2161800999

Estudio de interacción entre genes del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el trauma en la infancia en el intento suicida.



MARCO ANTONIO SANABRAIS JIMENEZ

ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTORA DE LA DIVISION DE CBS

DRA. SARA LUCIA CAMARGO RICALDE

PRESIDENTA

DRA. ANABEL JIMENEZ ANGUIANO

VOCAL

DRA. NORMA EDITH LOPEZ DIAZ GUERRERO

VOCAL

DRA. MONICA FLORES RAMOS

VOCAL

DRA. PATRICIA BERTHA JUDITH DE GORTARI GALLARDO

SECRETARIA

DRA. BEATRIZ ELENA CAMARENA MEDELLIN

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 11:00 horas del día 28 del mes de octubre del año 2020 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DRA. ANABEL JIMENEZ ANGUIANO
DRA. NORMA EDITH LOPEZ DIAZ GUERRERO
DRA. MONICA FLORES RAMOS
DRA. PATRICIA BERTHA JUDITH DE GORTARI GALLARDO
DRA. BEATRIZ ELENA CAMARENA MEDELLIN

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretaria la última, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DE: MARCO ANTONIO SANABRAIS JIMENEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

El presente documento cuenta con la firma -autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta - Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella