

Nancy Colimón, MD
Jorge Téllez-Vargas, MD
Cástulo Cisneros, MD

Neurobiología del suicidio

- El modelo diátesis-estrés
- Marcadores neuroquímicos
- Marcadores neuroendocrinos
- Sistemas de señales
- Marcadores genéticos
- Otros marcadores
- Corolario

EL SUICIDIO es un problema de salud pública en la mayoría de países y constituye una de las principales causas de muerte en las personas jóvenes. En la búsqueda de estrategias para prevenirlo se ha planteado la necesidad de conocer su etiopatogenia teniendo como referencia el alto riesgo de suicidio que se observa en los pacientes con enfermedad mental, especialmente en la depresión y en la esquizofrenia. Sin embargo, la conducta suicida no siempre está relacionada con la gravedad del trastorno mental y, por otra parte, no todos los individuos que hacen un intento de suicidio tienen un diagnóstico en el eje I del DSM-IV.

Los estudios clínicos revelan que la impulsividad y el pesimismo están íntimamente ligados al comportamiento suicida, que los dos factores están presentes en individuos con trastornos de personalidad o en abusadores de sustancias psicoactivas, y pueden ser identificados en familiares de primer grado, lo cual sugiere la presencia de una vulnerabilidad neurobiológica.

El comportamiento suicida se origina, según BLUMENTHAL (1988) por la interacción y solapamiento de cinco clases de factores, a saber: biológicos, rasgos de personalidad, factores psicosociales o ambientales, trastornos mentales e historia familiar y genética, interacción que podría explicar por qué los trastornos mentales ocasionan el mayor número de intentos y de suicidios consumados.

El estudio de los factores neurobiológicos de la conducta suicida fue iniciado por ASBERG y colaboradores (1976) al correlacionar la disminución de las concentraciones de la serotonina cerebral con las formas violentas de suicidio.

Sus hallazgos abrieron un camino promisorio para entender el comportamiento suicida, en una concepción más amplia, y explorar la posibilidad de identificar marcadores biológicos que permitan reconocer en forma precoz las ideas suicidas, disminuir las tasas de suicidalidad y aminorar el impacto social y psicológico que el suicidio provoca en pacientes, familiares, médicos, allegados y en la comunidad.

Las tasas de suicidio en Colombia y en la población mundial han permanecido estables a pesar de la introducción de los antidepresivos como la imipramina (1959) y la fluoxetina (1987), fármacos que han

mostrado ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad depresiva. Este hecho indica que los médicos tratamos, hoy en día, en forma más adecuada y con mejores argumentos terapéuticos los cuadros depresivos, sin lograr disminuir los casos de suicidio, resultado que se contrapone a la visión simplista que concibe la conducta suicida como una secuela de la enfermedad depresiva.

Años más tarde, TSUANG (1978) observó porcentajes similares de suicidio en pacientes con esquizofrenia y en pacientes con depresión bipolar, hallazgo que permite inferir la existencia de un factor común en la conducta suicida, independiente del tipo de trastornos mental. CARLSON (1984) revisó los 134 casos de suicidio estudiados por ROBINS y encontró antecedentes de conductas violentas e impulsivas asociadas a los síntomas depresivos en el 54% de los casos. El estudio de MANN Y STANLEY (1986) mostró que la incidencia del suicidio varía en los diferentes trastornos mentales: 20% en los bipolares, 15% en los alcohólicos, 15% en la depresión unipolar o recurrente y 10-13% en la esquizofrenia.

Frente a estos hechos, autores como BLUMENTHAL y KUPFER (1990) y WINCHELL y colaboradores (1990) sugieren que la conducta suicida sea estudiada no como un síntoma, sino como un síndrome que coexiste con diferentes patologías psiquiátricas o con entidades médicas como el VIH-sida o la Corea de Huntington, entidades que comparten la presencia de comportamientos impulsivos o agresivos.

En el presente capítulo se revisan los aspectos neurobiológicos y su relación con la clínica y el riesgo suicida.

EL MODELO DIÁTESIS-ESTRÉS

Los estudios epidemiológicos señalan que las mayores tasas de suicidio se encuentran en pacientes con un rico historial de impulsividad, agresividad, competitividad e inestabilidad. MANN y colaboradores (1999) proponen un modelo biopsicosocial para entender la conducta suicida al considerar que este comportamiento es el resultado de la interacción de los estresores con una predisposición o vulnerabilidad (diátesis) y no la respuesta lógica a factores estresantes extremos.

OQUENDO y colaboradores (2004) proponen el modelo estresor-diátesis para explicar la conducta suicida. En este modelo los estresores (eventos vitales, dificultades financieras, pérdidas afectivas, enfermedad depresiva) son los precipitantes observables del acto suicida. La diátesis o vulnerabilidad se caracteriza por la tendencia al pesimismo y la desesperanza y la presencia de agresividad o impulsividad.

En un trabajo reciente CARBALLO y colaboradores (en prensa) complementan y enriquecen el modelo al agregar los endofenotipos clínicos, neuroquímicos y neuroendocrinos que están relacionados con la expresión de la vulnerabilidad a la conducta suicida, generada a su vez, por factores genéticos o por antecedentes individuales como el abuso sexual o físico durante la infancia. Los endofenotipos clínicos comprenden dimensiones como impulsividad, neuroticismo o desesperanza; los neuroquímicos se refiere a los neurotransmisores (serotonina, noradrenalina y dopamina) y los neuroendocrinos se relacionan con la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA).

En este modelo la conducta suicida sería el resultado de la compleja interacción entre los *marcadores clínicos* como la impulsividad, el neuroticismo, el pesimismo y la desesperanza, con *marcadores neuroquímicos* como el aumento en los niveles de norepinefrina y dopamina o la disminución en la actividad del sistema serotoninérgico, interacción que puede ser modificada por otros factores como alteraciones genéticas o neuroendocrinas. El modelo permite explicar el alto riesgo de suicidio observado en los individuos que han sido abusados en la infancia en quienes este evento, como lo señalaron HEIM y NEMEROFF (2001), produce alteración del eje HPA, la cual al interactuar con los marcadores biológicos puede desencadenar el comportamiento suicida.

MARCADORES NEUROQUÍMICOS

A continuación revisaremos la interacción de la dimensión impulsividad/agresividad con alteraciones de los sistemas de neurotransmisores y de señales que pueden originar la aparición de la conducta suicida, entendida como la presencia de ideas de suicidio o la ejecución de intentos de suicidio o la consumación del mismo.

Sistema serotoninérgico

A partir del trabajo pionero de ASBERG y colaboradores (1976) se han publicado los resultados de varios estudios *post mortem* que reportan el hallazgo de concentraciones bajas del ácido 5-hidroxi-indol-acético (5HIAA), un metabolito de la serotonina considerado como el indicador de la actividad serotoninérgica, en el líquido cefalorraquídeo de los suicidas con trastornos depresivos. Años más tarde, CROW (1984) y ARATO (1991) encontraron niveles bajos de serotonina en los núcleos del rafe, el putamen y el hipotálamo.

Desde los estudios de LINNOILA y VIRKKUNEN (1992) con pirómanos y alcohólicos se ha observado que las menores concentraciones de 5HIAA se relacionan con la presentación de comportamientos impulsivos y agresivos. En investigaciones posteriores, como las realizadas por STOCKMEIER y colaboradores (1998) y OQUENDO y colaboradores (2005), se observaron cambios en la densidad de los autorreceptores 5HT₁ y de los receptores postsinápticos 5HT₂ en la corteza cerebral que sugieren una alteración del funcionamiento neuronal presináptico debido a la disminución en los niveles de serotonina cerebral y a un menor acoplamiento del neurotransmisor con el receptor presináptico, que ocasionan un aumento en la densidad del receptor postsináptico, como mecanismo compensatorio.

La serotonina, denominada por AKISKAL el neurotransmisor de los impulsos, es responsable de inhibir la impulsividad y es el modulador de varios procesos de la conducta y de la vida de relación en los seres humanos.

El aumento del tono serotoninérgico se relaciona con comportamientos como la pasividad y la letargia, que son frecuentes en los cuadros depresivos. Por el contrario, un tono disminuido se asocia con conductas como la irritabilidad y la impulsividad que están presentes en individuos insatisfechos, irritables, impulsivos y buscadores de sensaciones, con bajas puntuaciones en la dimensión de evitación del peligro descrita por CLONINGER (1998) quienes exhiben comportamientos de búsqueda permanente de situaciones riesgosas y consumo de alcohol o sustancias psicoactivas, conductas que aumentan los riesgos de autolesionarse y de morir.

En los estudios *post mortem* de pacientes alcohólicos suicidas y no suicidas, como lo anota SHER (2005) se ha observado una menor capaci-

dad de unión de la serotonina con el receptor 5-HT_{1A}, que sugiere que este fenómeno depende exclusivamente del alcoholismo y no se encuentra relacionado con el comportamiento autoagresivo. No sucede lo mismo con la capacidad de unión con la proteína transportadora de la serotonina que es menor en los pacientes alcohólicos suicidas.

En estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) se observan cambios en el metabolismo de la glucosa en la corteza prefrontal en asesinos y agresores impulsivos y en individuos con trastorno de personalidad límite. OQUENDO y colaboradores (2003) evaluaron el funcionamiento de la serotonina cerebral, mediante el análisis de la captación regional de fludeoxiglucosa, en pacientes deprimidos con intentos de suicidio de alta letalidad comparados con deprimidos con intentos de baja letalidad y encontraron en el primer grupo una hipofunción en la corteza prefrontal que mostró relación con un menor grado de impulsividad, mayor planeación de los intentos y mayor edad al momento de cometer al acto suicida. BACA-GARCÍA y colaboradores (2001) encontraron una relación inversa entre la impulsividad y la letalidad de los intentos de suicidio debido a la incapacidad del frustrado suicida para planear el suicidio. Estos hechos señalan que la impulsividad se relaciona con la aparición del comportamiento suicida pero no con el grado de letalidad del acto suicida.

En la conducta autoagresiva, parece existir, además, compromiso del circuito órbita-frontal, que corresponde a las áreas 9 y 10 de Brodmann, de donde parten proyecciones que se dirigen a la porción ventromedial del núcleo caudado. El funcionamiento anormal de este circuito da lugar a una incapacidad en el control de los impulsos y a la presentación de episodios de explosividad, ira e irritabilidad.

Mediante el empleo de la técnica de autorradiografía cuantitativa OQUENDO y colaboradores (2005) observaron un grado mayor unión del material radiactivo con los receptores 5-HT_{2A}, que señala una mayor densidad de estos receptores, en todas las áreas de Brodmann en los cerebros de suicidas, comparados con no suicidas, especialmente en el área 8. La asociación entre la unión al receptor y la agresividad en los suicidas fue independiente de la presencia de trastornos depresivos. Los modelos de regresión lineal mostraron una correlación negativa con la

edad. La historia de agresión a lo largo de la vida medida con la escala de Brown-Goodwin correlacionó positivamente con una mayor unión al receptor serotoninérgico en las áreas prefrontales.

Estos hallazgos insinúan que la conducta agresiva en los suicidas puede ser originada en fallas en la inhibición córtico-prefrontal ventral producida por un déficit en el aporte de serotonina. También podrían ser explicados por la interacción entre un eje HPA hiperactivo, como sucede frecuentemente en los pacientes con depresión, y la actividad de la serotonina, como se ha observado en el cerebro de ratas en donde los aumentos en la ACTH incrementan la unión al receptor 5-HT_{2A}.

Estudios más recientes en víctimas de suicidio con antecedente de trastornos depresivos reportan la existencia de asociación entre el aumento en la densidad de los receptores serotoninérgicos y una disminución en los sitios de unión al transportador de serotonina.

Un estudio en adolescentes suicidas demostró una mayor densidad en los receptores 5HT_{2A} y aumento en la expresión proteica del RNA mensajero en la corteza prefrontal y en el hipocampo, áreas que se consideran relacionadas con la expresión de las emociones, la respuesta al estrés y las funciones cognoscitivas, pero no se observaron cambios en el núcleo accumbens que está relacionado con la etiopatogenia de las adicciones.

No existen estudios concluyentes sobre la relación entre el sistema serotoninérgico con otros endofenotipos clínicos. Sin embargo, se ha reportado una correlación negativa entre la unión a receptores 5HT_{2A} y altos niveles de desesperanza y en otros estudios, se ha relacionado una variante del polimorfismo del gen que codifica la proteína transportadora de la serotonina con mayores niveles de neuroticismo en el inventario NEO.

En resumen, de acuerdo con CARBALLO y colaboradores (en prensa) las bajas concentraciones de serotonina cerebral se relacionan con aumento de la impulsividad y la agresión, mayores puntajes de neuroticismo en pacientes y familiares y mayores niveles de desesperanza.

Sistema noradrenérgico

Las catecolaminas también están implicadas en la neurobiología del suicidio. ARANGO y colaboradores (1993) al estudiar la corteza prefrontal de víctimas del suicidio encontraron mayores concentraciones de norepinefrina y disminución de la unión del neurotransmisor con los receptores α_2 , hallazgos que sugieren que un aumento en la concentración de norepinefrina incrementa los niveles del comportamiento agresivo.

La norepinefrina juega un papel importante en los procesos de atención, en los sistemas de recompensa y en la activación de los sistemas de estrés. SWANN (2005) ha encontrado un déficit en la atención de los pacientes impulsivos que puede ser evaluada mediante la aplicación del *Continuos Performance Test* (CPT) y que las respuestas impulsivas se asocian con una mayor frecuencia de intentos de suicidio, lo cual permitiría identificar a los individuos con mayor riesgo de cometer o intentar el suicidio. Esta alteración, como se comentó anteriormente, podría corresponder a una disfunción del sistema noradrenérgico.

En los estudios con el modelo de desesperanza aprendida en ratas se ha observado elevación que los niveles de noradrenalina cuando las ratas desarrollan desesperanza. En humanos, de acuerdo con los resultados de las investigaciones de CASPI y colaboradores (2002) los bajos niveles de noradrenalina parecen prevenir el desarrollo en la edad adulta de comportamientos agresivos o impulsivos en los individuos que fueron víctima de abuso en la infancia.

Sistema dopaminérgico

La dopamina es el neurotransmisor de la motivación, la concentración y la apetencia. Los niveles normales permiten al individuo iniciar un plan de acción y evitar las interferencias de otros estímulos. Su disminución produce desinterés general, apatía, desmotivación, insatisfacción de la necesidad interna, déficit de atención y depresión inhibida.

Se ha encontrado asociación entre niveles bajos del 5HIAA y del ácido homovanílico (HVA), metabolito de la dopamina, en suicidas con depresión mayor. El valor predictivo de esta relación es motivo actualmente de controversia; algunos autores lo consideran como un marcador biológico

de vulnerabilidad para la enfermedad afectiva pero no para el comportamiento impulsivo. Sin embargo, algunas investigaciones como las desarrolladas por RUJESCU y colaboradores (2003) relacionan la presencia de altas concentraciones de dopamina con la aparición de conductas agresivas.

Con el proceso de envejecimiento hay disminución de las neuronas dopaminérgicas y de la función de los receptores de dopamina, cambios que pueden explicar el incremento en las cifras de suicidio en adultos mayores y el aumento del riesgo suicida en pacientes con enfermedad de Parkinson y corea de Huntington, patologías que son producidas por los cambios degenerativos del sistema dopaminérgico.

Los bajos niveles de dopamina producen cuadros de depresión inhibida o de melancolía, por compromiso del circuito del cíngulo anterior y de los ganglios basales. LEE y colaboradores (2005) encontraron correlación entre el funcionamiento de los receptores D₂ del núcleo estriado con altas puntuaciones de neuroticismo, relación que para varios autores es un factor que predice la aparición de cuadros depresivos, especialmente en mujeres.

MARCADORES NEUROENDOCRINOS

Los cuadros depresivos son más frecuentes en situaciones de estrés crónico. El eje HPA es el sistema que regula la respuesta del organismo al estrés mediante complejas interacciones entre hormonas, como el factor liberador de corticotropina (CRH) y los diferentes sistemas de neurotransmisores. El estresor, cualquiera que sea su naturaleza, estimula la secreción de CRH, hormona que estimula la actividad del eje HPA, con la consecuente producción de glucocorticoides, dando origen a una respuesta considerada por SELYE como automática, universal e inespecífica.

La hipercortisolemia sugiere activación crónica del eje HPA y un compromiso de los mecanismos de retroalimentación de la secreción de CRH. De otro lado, las cifras elevadas de cortisol plasmático se relacionan con la aparición de cuadros depresivos y un incremento del riesgo de suicidio, como lo señalan SHER y colaboradores (2005).

HEIM Y NEMEROFF (2001) postulan que el abuso sexual produce en los niños hiperactividad del HPA y alteraciones del sistema de neuropéptidos que se manifiestan en la edad adulta como inestabilidad afectiva, irritabilidad, impulsividad y dificultad para el afrontamiento del estrés.

En pacientes que han realizado intento de suicidio y en víctimas de suicidio se ha encontrado hipercortisolemia comprobándose la presencia de una hipersecreción crónica de CRH y la sensibilización de los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides de tipos I y II en el hipocampo. La hiperactividad crónica del eje HPA conduce a una disminución importante de los factores neurotróficos como el BDNF en el hipocampo que se manifiesta como alteraciones en las dendritas, atrofia e incluso muerte neuronal, cambios que se manifiestan clínicamente como alteraciones cognoscitivas, especialmente a nivel de memoria.

El hipocampo es la estructura del sistema límbico encargada del control de las funciones cognoscitivas, del afecto y de las funciones vegetativas y en él se expresan los receptores de glucocorticoides encargados del mecanismo de retroalimentación de la producción de CRH en la respuesta al estrés. Es un área rica en inervación serotoninérgica.

Como consecuencia de la hiperfunción de la CRH se produce aumento del tamaño de la hipófisis anterior, disminución del número de receptores de CRH en la corteza frontal y aumento en el tamaño de las suprarrenales, cambios que han sido observados en estudios con PET o resonancia magnética funcional.

El eje HPA regula la respuesta al estrés y tiene interacciones complejas con los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico. Los corticosteroides pueden modular la neurotransmisión de serotonina al regular directamente los receptores como se ha demostrado en ratas adrenalectomizadas en las que se observa aumento en la unión con los receptores 5HT₁ del hipocampo.

El estrés activa el *locus ceruleus* que es el núcleo de mayor producción de noradrenalina, neurotransmisor que pone en marcha los sistemas neurales de vigilancia y modula la respuesta neuroendocrina al estrés mediante sus proyecciones al núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo que contiene neuronas productoras de CRH.

La administración periférica de corticoides en ratas aumenta la liberación de dopamina en la corteza prefrontal y en el núcleo caudado. El antagonismo farmacológico de los receptores D₁ y D₂ en la corteza medial prefrontal puede atenuar la expresión del gen Fos de las neuronas del núcleo PVN.

Los glucocorticoides inhiben la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y a la hormona TSH y disminuyen la producción de T₃. Los individuos con conducta violenta y comportamiento suicida tienden a presentar niveles más altos de TRH dentro del grupo de los depresivos, cifras que no suelen modificarse después del tratamiento con antidepresivos, por lo cual, algunos autores, lo consideran un marcador de rasgo de la impulsividad.

Las manifestaciones clínicas ligadas al pesimismo como la sensibilidad interpersonal y la dependencia a la recompensa guardan relación con la producción elevada de cortisol urinario en 24 horas, incremento que se observa también en individuos con intentos de suicidio recientes posiblemente por una respuesta anómala al estrés.

Para demostrar la relación del eje HPA con el suicidio se ha postulado como posible marcador al test de supresión a la dexametasona, habiéndose encontrado en estudios prospectivos que los pacientes que logran el suicidio habían mostrado una respuesta positiva al test. Esta prueba combinada con la cuantificación de 5-HIAA en LCR tiene una alta sensibilidad (87,5%), que permite detectar una buena proporción de pacientes en riesgo, pero desafortunadamente posee una baja especificidad que produce un alto número de falsos positivos.

SISTEMAS DE SEÑALES

En los últimos años se han logrado avances significativos en el estudio de la cascada de señales mediante las cuales los receptores efectúan sus respuestas intracelulares e intranucleares. Los receptores del tipo 5HT_{2A} y 5HT_{2C} están vinculados con el sistema de señales del fosfatidilinositol y los receptores 5HT_{1A}, alfa-2-adrenérgicos y beta-adrenérgicos utilizan la vía del sistema de señales del AMPc y de la adenilciclase. JOPE encontró en estudios *post mortem* del cerebro de víctimas de suicidio una alteración de los sistemas de señales.

El sistema de señales AMPc-adenilciclase se inicia con la activación de las proteínas G, mediada por un receptor que modula la acción de la adenilciclase que a su vez, inicia la conversión del adenosin-trifosfato (ATP) en AMPc. El AMPc actúa como segundo mensajero y activa a la enzima proteinkinasa A encargada de fosforilar las diversas proteínas de sustrato en las células, regulando de esta forma varias respuestas fisiológicas y hormonales, entre ellas la regulación a la baja del receptor (*down regulation*), la liberación de neurotransmisores y la activación o inhibición de la expresión génica. En los estudios *post mortem* del cerebro de suicidas se ha observado niveles menores de AMPc estimulados por proteínas y por la foscolina.

En otras investigaciones, como la realizada por SIMON y colaboradores (1997) se han evaluado los niveles de inositol, precursor del fosfatidilinositol y se ha encontrado reducción del inositol en LCR de pacientes con depresión unipolar y bipolar y en la corteza prefrontal de pacientes que sucumbieron al suicidio, sin que exista evidencia de alteración en la actividad de la inositol monofosfatasa que sugiera una degradación excesiva del isómero.

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos no están claras pero se cree que el inositol regula la actividad de la fosfolipasa C. PANDEY y colaboradores (1999) observaron menor actividad catalizadora de la fosfolipasa C con especificidad inositolfosfórica en la corteza prefrontal de víctimas de suicidio. Existe evidencia de que la activación persistente de los receptores ligados con los sistemas de señales del fosfatidilinositol puede ocasionar cambios en otros sistemas de señales como la proteinkinasa C, la fosfolipasa C y la proteína G.

De acuerdo con los resultados de las investigaciones de PANDEY y colaboradores (1999) parece ser que en adolescentes los factores neurobiológicos relacionados con el suicidio son diferentes a los observados en adultos; por ejemplo, los autores encontraron disminución en los niveles de la isoenzima $\alpha 1$ de la fosfolipasa C en la corteza prefrontal tanto en la membrana como en el citoplasma en pacientes con y sin enfermedad mental comparados con el grupo control.

La proteinkinasa A consiste en dos subunidades reguladoras y dos subunidades catalíticas en donde las primeras regulan a las segundas y

se unen al AMPc. Las subunidades catalíticas libres pueden fosforilar sustratos en el citoplasma o en el núcleo al cual llegan por difusión pasiva. DWIVEDI y colaboradores (2003) encontraron menor actividad de la proteinkinasa A en presencia de AMPc en el área 9 de Brodmann, especialmente en pacientes con antecedentes de trastorno depresivo mayor, hallazgo que parece ser independiente de la toxicidad por antidepresivos, del intervalo *post mortem*, del género y la edad. Otros autores no han observado cambios significativos en la unión la AMPc, lo cual puede significar que han estudiado áreas cerebrales diferentes.

MARCADORES GENÉTICOS

Los estudios en familias han demostrado que la transmisión genética juega un papel importante en la neurobiología de la conducta suicida, independientemente de los factores de herencia relacionados con las diferentes enfermedades mentales.

Estudios familiares con gemelos y de adopción han demostrado que la vulnerabilidad al suicidio se relaciona con un componente genético, que los gemelos monocigóticos tienen mayor grado de concordancia para suicidio que los dicigóticos.

Al tener en cuenta la alta correlación entre impulsividad, agresividad y suicidio se han propuesto bases psicológicas del comportamiento suicida y como estas conductas se han correlacionado con alteraciones en los neurotransmisores y con el modelo de estrés y la activación del eje HPA se han planteado nuevos modelos que explican la conducta suicida a partir de las alteraciones en la expresión de los genes que codifican para los tres sistemas: transportadores y receptores de serotonina, y el gen que codifica para la triptofano hidroxilasa; la monoamino-oxidasa A (MAOA) y la catecol-oximetil-transferasa (COMT) del sistema noradrenérgico; receptores de dopamina y de colecistoquinina (CCK) que como neurotransmisor puede regular las funciones dopaminérgicas.

COURTET y colaboradores (2004) consideran que los factores genéticos relacionados con la impulsividad y el suicidio insinúan una alteración en el sistema serotoninérgico al haberse identificado como genes candidatos al gen que codifica la producción de la enzima triptofano hidroxilasa (TPH), enzima que regula la cantidad de serotonina producida y al gen

que codifica la proteína transportadora de serotonina. Sin embargo, aún falta por dilucidar la relación entre el genotipo (alteración en el metabolismo de la serotonina) y el fenotipo (impulsividad, incapacidad para controlar la ira, etc.).

El gen de la triptofano hidroxilasa (TPH) muestra polimorfismo en el intrón 7 del brazo corto del cromosoma 11, con dos alelos denominados U y L, siendo éste último el más frecuente. En el estudio de NIELSEN y colaboradores (1994) realizado en Finlandia con delincuentes alcohólicos, pirómanos e individuos violentos comparados con un grupo de voluntarios sanos, se encontró correlación positiva entre la conducta violenta, las bajas concentraciones de 5HIAA y la presencia del alelo L de la TPH. Los individuos que poseían el fenotipo LL presentaron los mayores índices de violencia e impulsividad, las menores concentraciones de 5HIAA raquídeo, un mayor número de intentos de suicidio y una historia familiar de comportamientos suicidas. Los hallazgos fueron interpretados por los autores como debidos a una mutación genética, posiblemente por fallas en la transcripción que altera la actividad de la enzima que se traduce en menor capacidad para hidroxilar el triptófano con la subsiguiente disminución en la síntesis de serotonina. El aspecto más importante de la investigación, es haber detectado que todos los individuos que intentaron suicidarse presentaban los genotipos LL ó UL, resultado que permite inferir que el alelo L está íntimamente relacionado con la conducta suicida en este grupo de población de la península escandinava.

Respecto al sistema noradrenérgico, el gen de la mono MAO-A ha sido mapeado en el brazo corto del cromosoma X y siendo un gen ligado al sexo se ha planteado que los suicidios en hombres se relacionan con impulsividad y agresividad secundarias a su polimorfismo. CASIS y colaboradores reportaron que la delección en ratas del gen MAO-A se expresa en un fenotipo más agresivo.

En estudios *post mortem* se ha observado aumento en el número de receptores de colecistokinina (CCK) en la corteza prefrontal así como altos niveles del polipéptido en LCR.

Se ha demostrado que pacientes con intentos de suicidio más letales tiene peor desempeño en las pruebas neuropsicológicas que aquellos con intentos de baja letalidad especialmente en los que reflejan la integridad de las funciones ejecutivas y fluencia verbal que han sido correlacionados con menor captación de glucosa en la corteza prefrontal en tomografías por emisión de positrones. KEILP y colaboradores (2001) señalan que el bajo desempeño en las pruebas se debe a la inhabilidad para resolver situaciones de crisis con actos diferentes al suicidio. Los estudios que comparan este grupo con controles muestran peor desempeño en las pruebas que evalúan función intelectual, atención y memoria, déficit que es independiente de las características y severidad del cuadro depresivo, del nivel académico y actividad ocupacional. Aunque los pacientes con intentos de suicidio de alta letalidad se desempeñaron mal en las pruebas que examinan el daño cerebral difuso no es posible descartar que los resultados sean el reflejo de las secuelas neurológicas ocasionadas por el intento de suicidio.

Hacia los años noventa se debatió la relación entre los altos niveles de colesterol y la muerte por causas violentas. En una muestra de 37.635 adultos analizada por SIMON y colaboradores (1997) se presentaron 130 suicidios violentos y 46 no violentos, los primeros se correlacionaron con altos niveles de colesterol total y bajos niveles de colesterol de alta densidad que guarda relación con la hipótesis que postula que los menores niveles de ácidos grasos poliinsaturados como omega 3 aumentan el riesgo para depresión y suicidio.

Los niveles de 5-HIAA en LCR han sido correlacionados positivamente con los niveles plasmáticos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en sujetos normales. Las mayores concentraciones de CRH y de 5-HIAA en LCR se han asociado con bajos niveles de ácido decoxahexanoico y de omega 3 y un aumento en el riesgo de suicidio.

Otros investigadores, como ATMACA y colaboradores (2003) han encontrado asociación entre las bajas cifras de colesterol y leptina y la mayor frecuencia de intentos de suicidio con características violentas en los pacientes esquizofrénicos que han intentado suicidarse utilizando méto-

dos violentos comparados con el grupo control, pero se precisan nuevos estudios para esclarecer las causas de esta relación.

COROLARIO

Las experiencias adversas en la vida temprana que incluyen pérdida de los padres, negligencia, abuso físico y sexual y disfunción familiar, pueden tener un efecto deletéreo en los sistemas neurobiológicos, incrementando el riesgo de desarrollar trastornos de depresión y ansiedad en la edad adulta.

Existe una compleja relación entre el eje HPA y los sistemas de neurotransmisores que modulan la respuesta al estrés, las emociones, la atención, los sistemas de recompensa, el control de los impulsos y la motivación. Los factores estresores que activan la respuesta neuroendocrina en la infancia pueden asociarse con la vulnerabilidad heredada y ocasionar alteraciones en la corteza prefrontal que se manifiestan en comportamientos suicidas.

Las alteraciones neuroendocrinas y neuroquímicas sumadas al déficit cognoscitivo, a puntuaciones altas en neuroticismo, a la vivencia de desesperanza y al comportamiento agresivo hacen que el paciente suicida pueda encontrarse en lo que SCHNEIDERMAN denomina el triángulo letal caracterizado por tres factores predisponentes: odio contra sí mismo ocasionado por disminución importante de la autoestima, un estado de extrema agitación en el cual el individuo se encuentra tenso y no piensa claramente y, por último, limitación de las posibilidades intelectuales o visión “en túnel” que determinan que el individuo no pueda pensar mas allá de la situación inmediata.

La importancia de estos modelos radica en que además de explicar la conducta suicida brindan la posibilidad de prevenirla mediante estrategias de intervención temprana en las poblaciones vulnerables y la identificación de marcadores de estado que permitan establecer el riesgo de presentar conducta suicida como, por ejemplo, los niveles de cortisol urinario en 24 horas o los niveles de 5-HIAA en LCR.

ARANGO V, ERNSBERGER P, SVED AF, MANN JJ.

Quantitative autoradiography of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors in the cerebral cortex of controls and suicide victims. *Brain Research* 1993; 630: 271-82.

ASBERG M, THOREN P, TRAKSMAN L, *et al.*

Serotonin depletion a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science* 1976; 191:478-80.

ATMACA M, KULOGLU M, TEZCAN E, USTUNDAG B.

Leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (3): 208-14.

BACA-GARCÍA E, OQUENDO M, SAIZ-RUIZ J, MANN JJ, DE LEON J.

A pilot study on differences in Aggression in New Cork City and Madrid, Spain, and Their Possible impact on suicidal behavior. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 375-80.

BACA-GARCÍA E, DÍAZ-SASTRE C, BASURTE E, PRIETO R, CEVERINO A, *et al.*

A prospective study of the paradoxical relationship between impulsivity and lethality of suicide attempts. *J Clin Psychiatry* 2001; 62, 560-4.

BLUMENTHAL SJ, KUPFER DJ.

Suicide over the life cycle: risk factors, assessment and treatment of suicidal patients. Blumenthal SJ, Kupfer DJ (eds.). American Psychiatric Press. Washington DC, 1909.

CARBALLO J, AKAMNONU C. OQUENDO M.

Neurobiology of suicidal behavior. An integration of biological and clinical findings (en prensa).

CARLSON GA.

More analysis of Eli Robins' suicide data. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 323-5.

CASPI A, MCCLAY J, MOFFITT TE, MILL J, MARTIN J, CRAIG IW, *et al.*

Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851-4.

CLONINGER CR.

The genetics and psychobiology of the seven-factor model of personality, en *Biology of personality disorders*. Silk KR (ed.) American Psychiatric Press, Washington, DC, 1998.

COURTET P, JOLLANT F, CASYTELNAU D, BURESI C, MALAFOSSE A.

Implications of genes of serotonergic system on vulnerability to suicidal behavior. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29 (5): 350-9.

CROW TJ, CROSS AJ, COOPER SJ, DEAKIN JE, FERRIER IN, *et al.*

Neurotransmitters receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression and suicides. *Neuropharmacol* 1984; 23:1561-9.

DU L, FALUDI G, PALKOVITS M.

Serotonergic genes and suicidality. *Crisis* 2001; 22 (2): 54-60.

DWIVEDI Y, CONLEY R, ROBERTS R *et al.*

[3 H]c AMP binding sites and protein kinase A Activity in the prefrontal cortex of suicide victims. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 66-73.

HEIM C, NEMEROFF CB.

The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 1023-39.

JOINER TE JR, BROWN J, WINGATE LR.

The Psychology and Neurobiology of Suicidal Behavior. *Ann Rev Psychology* 2005; 56: 287-314.

KEILP J, SACKEIM H, *et al.*

Neuropsychological dysfunction in depressed attempters. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 735-41.

KING D, CONWELL Y, COX C, *et al.*

A neuropsychological comparison of depressed suicide attempters and noattempters. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 2000; 12: 64-70.

LEE IH, CHENG CC, YANG YK, YEH TL, CHEN PS, *et al.*

Correlation between striatal dopamine D2 receptor density and neuroticism in community volunteers. *Psychiatry Research* 2005; 138: 259-64.

LINNOILA VMI, VIRKKUNEN M.

Aggression, suicidality and serotonin. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (suppl 10): 46-51.

MANN J, CURRIER D, STANLEY B.

Can biological test assist prediction of suicide in mood disorders? *Int J Neuropsychopharm* 2006; 9: 465-74.

MANN JJ, STANLEY M, MCBRIDE PA, *et al.*

Increased serotonin and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 954-9.

MANN JJ, WATERNAUX C, HAAS CL, MALONE KM.

Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 181-9.

MANN JJ.

Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature reviews. Neuroscience* 2003; 4: 819-28.

NIELSEN DA, GOLDMAN D, VIRKKUNEN M, *et al.*

Suicidality and 5-hydroxyindolacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 34-8.

OQUENDO M, PLAIDI G, MALONE K.

Positron emission, tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 14-22.

-
- OQUENDO M, RUSSO S, UNDERWOOD MD, KASIR S, ELLIS SP, et al.**
Higher postmortem prefrontal 5HT2A receptor binding correlates with lifetime aggression in suicide. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 235-43.
- OQUENDO MA, GALFALVY H, RUSSO S, ELLIS S, MANN JJ, et al.**
Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1433-41.
- PANDEY G, DWIVEDI Y, et al.**
Low phosphoinositide-specific phospholipase C activity and expression of phospholipase c $\alpha 1$ protein in the prefrontal cortex of teenage suicide subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1895-1901.
- PANDEY G, DWIVEDI Y, RIZAVI H, et al.**
Higher expression of serotonin 5HT2A receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 419-29.
- RUJESCU D, GIEGLING I, GIETL A, HARTMANN AM, MOLLER HJ.**
A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 34-9.
- SHER L, OQUENDO M, GALFALVY HC, ZALSMAN T, COOPER J, MANN JJ.**
Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 529-34.
- SHER L.**
Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview. *Act Psych Scand* 2006; 113: 13-22.
- SHIMON H, AGAM G, BELMAKER RH, et al.**
Reduced Frontal Cortex inositol in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1148-50.
- STOCKMEIER CA, SHAPIRO L, DILLEY GE, KOLLI TN, et al.**
Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci* 1998; 18 (8): 7394-7401.
- SUBLETTE E, HIBBELN J, OQUENDO M, MANN J.**
Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future risk. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1100-2.
- SWANN AC, DOUGHERTY DM, PAZZAGLIA PJ, PHAM M, MOELLER FG.**
Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1680-7.
- TANSKANEN A, VATIAINEN E, JAKKO T.**
High serum cholesterol and risk of suicide. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 648-50.

TÉLLEZ-VARGAS J.

Aspectos neurobiológicos del suicidio, en *Neuropsiquiatría: imágenes del cerebro y la conducta humana*. Gaviria M, Téllez-Vargas J (eds.). Nuevo Milenio Editores. Bogotá, 1995.

TSUANG MT.

Suicide in schizophrenics, manics, depressives and surgical controls: a comparison with general population suicide mortality. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 153-5.

TURECKI G, BRIERE R, DEWAR K, et al.

Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 1456-8.

UNDERWOOD MD, MANN JJ, ARANGO V.

Serotonergic and noradrenergic neurobiology of alcohol suicide. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28 (5 Suppl): 57S-69S.

WINCHEL RM, STANLEY B, STANLEY M.

Biochemical aspects of suicide, en *Suicide over the life cycle*. Blumenthal SJ, Kupfer DJ (eds.). American Psychiatric Press. Washington DC, 1909; 97-126.