

Psicobiología del suicidio y las ideas suicidas

Revisión

Resumen

Se realiza una revisión de las principales bases genéticas y neurobiológicas del suicidio y las ideas suicidas, analizando las contribuciones de la genética y la imagenología estructural y funcional. Se comparan principalmente las diferencias entre pacientes depresivos con y sin ideas suicidas. Se comprueba el peso de los antecedentes familiares y genéticos como una primera contribución a la vulnerabilidad suicida. Los estudios estructurales muestran los cambios hipometabólicos más globales (corteza temporal, parietal, etc.) correspondientes a la depresión, con una diferencia distintiva en las áreas prefrontales, particularmente en las regiones mediales laterales y basales en los pacientes suicidas. Se comprueban las alteraciones bioquímicas centradas en el metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y en los receptores postsinápticos y recaptadores de serotonina, también en las áreas prefrontales. Se analizan los estudios que atribuyen a estos cambios la disfunción cognitiva observada en pacientes suicidas.

Palabras clave

Suicidio
Intentos de autoeliminación
Neurobiología
Serotonina
Noradrenalina
Dopamina
Imagenología

Summary

A review is carried out regarding main neurobiological basis of suicide and suicidal ideation, with an analysis of the influence of genetic, structural and functional imagenology factors. Depressed patients with and without suicidal ideation are compared. Suicidal vulnerability is linked to family history and genetics. Structural changes show global hypometabolism (temporal and parietal cortex, etc.) related to depression, with a distinctive difference in prefrontal areas, mainly in medial, lateral and basal regions in suicidal patients. Biochemical changes are described, as is the case of the serotonin metabolite 5-alpha hydroxiindol acetic acid (5-HIAA) and in post synaptic receptors and serotonin reuptake in prefrontal areas as well. Studies that link these changes to the cognitive dysfunction found in suicidal patients are analysed.

Key words

Suicide
Suicide attempts
Neurobiology
Serotonin
Noradrenaline
Dopamine
Imaging

Autor

Federico Dajas

Médico psiquiatra. Exjefe del Departamento de Neuroquímica del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

Correspondencia:
fdajas@gmail.com

Introducción

El suicidio, como búsqueda deliberada de la muerte, genera, entre aquellos próximos o no a la víctima, reacciones emocionales diversas, entre las cuales se destacan la incomprensión y el desconcierto. Es que en la sobrevivencia y afirmación de nuestra evolución como especie, la valoración y defensa de la vida han sido y son un aspecto crucial. De esta común y profunda percepción, base esencial de toda sensación de bienestar,¹ nace la necesidad de comprender. La sostenida y alta incidencia del suicidio, que toma cada año casi un millón de vidas a nivel global,^{2,3} dan aún más razones para esta búsqueda de las causas que motivan el comportamiento suicida para tratar de evitar muertes que parecen evitables. En este contexto, no es de extrañar que el hecho contrastante del suicidio haya sido condenado por la cultura y la religión (judeocristiana, islámica). La vida es dada y quitada por dios, y tomarla de propia mano es una falta grave a la voluntad divina. El mundo antiguo, si bien fue un tanto más tolerante, también generó contextos punitivos.*

La intensa conmoción emocional familiar-social de un episodio suicida da en ocasiones un marco para aproximaciones simples, acaparadoras de audiencias, que dificultan los encares públicos críticos, con énfasis en los criterios de prevención.

Las características propias del fenómeno suicida, que ocurre en un contexto complejo, altamente multicausal (psicológico, familiar, social), requieren de políticas de prevención igualmente plurales, terapéuticas, sociales, familiares, etc., difíciles de generar globalmente en forma efectiva.

Diferentes análisis críticos y públicos del fenómeno suicida (sociológicos, médicos, epidemiológicos, etc.) son necesarios para la construcción de las políticas globales de prevención. Aquí se inserta el presente trabajo que apunta a una actualización de la Psicobiología del suicidio y las ideas suicidas. La Psicobiología busca integrar los aspectos

neuroanatómicos, moleculares y funcionales, con sus expresiones cognitivas y afectivas, tratando de comprender el funcionamiento cerebral que subyace a las conductas humanas. Como tal, no es una aproximación frecuente al fenómeno suicida. Sin embargo, los formidables desarrollos tecnológicos de los últimos años, que han permitido, entre otras cosas, la visión imagenológica de los cambios moleculares del cerebro *in vivo*, están cambiando nuestra visión de la función y la patología cerebral, y permitirán, sin duda, afinar las políticas de prevención.

Dado que es reconocido que prácticamente el 90 % de los pacientes suicidas presentó antecedentes psiquiátricos, particularmente depresivos, se pondrá especial énfasis en esta revisión en el análisis específico de las características neurobiológicas del suicidio en pacientes suicidas o que presentan ideas suicidas con un cuadro depresivo, en comparación con pacientes depresivos sin ideas suicidas. Se entiende que la identificación del paciente depresivo con riesgo suicida es una de las áreas más sensibles para la prevención. Los aspectos neurobiológicos particulares del suicidio en pacientes depresivos con comorbilidad ansiosa o en trastornos de pánico, trastornos de personalidad o esquizofrenia no se abordarán, porque ello significaría una extensión fuera del marco posible de publicación de esta revisión. Se tratará de llegar a lo que podemos considerar un *marco conceptual de análisis*, que ayude al diagnóstico clínico y que pueda ser tomado en cuenta junto con el contexto social, familiar, personal, en la evaluación del riesgo suicida en un caso particular. Como quedará claro de varias de las aproximaciones que se analizarán, la variabilidad de la clínica del suicidio es enorme y factores de personalidad, sexo, edad, historia familiar contribuyen al grado de incertidumbre siempre ligado al diagnóstico psiquiátrico y que el especialista debe considerar cuidadosamente en su decisión diagnóstica.

* Son curiosas las situaciones que se podían generar. En el ejército romano, el intento de autoeliminación (al parecer frecuente) era considerado una desertión y por lo tanto, penado... con la muerte.

Vulnerabilidad genética

El suicidio es un fenómeno que se presenta en todas partes del mundo; el 75 % ocurre en los países pobres. Aunque es la decimoquinta causa de muerte a nivel global, el suicidio es particularmente grave en algunas franjas etarias, como la de 15 a 29 años, lo que lo hace más preocupante aún, pues afecta a una población joven.²

Hace más de 25 años publicamos en la *Revista Médica del Uruguay* el estudio epidemiológico sobre el suicidio que llamaba por primera vez la atención sobre las altas cifras para nuestro país en comparación con la región.⁴ El perfil epidemiológico del país no difiere significativamente de la distribución global, con predominio del hombre en la edad adulta (60 a 70 años), utilizando métodos violentos, y de la mujer con el intento de autoeliminación en edades tempranas. Un perfil universal también se observa en nuestro país, con una tendencia a aumentar en los rangos de edad más jóvenes (15 a 24 años) y un porcentaje importante de intentos de autoeliminación (5 %) entre adolescentes que cursan la enseñanza secundaria.⁵⁻⁷ Las cifras de suicidio en Uruguay, que se habían mantenido estables alrededor de 16 por 100 000 habitantes en los últimos 5 años, subieron en 2015 a 18,5.⁸

En la necesidad de generar políticas de prevención frente a esta realidad nacional e internacional, una de las interrogantes que surge es la existencia o no de una vulnerabilidad para el acto suicida. Si existe una predisposición, avanzar en el conocimiento de su naturaleza y contexto sería un aspecto importante en las políticas de prevención.

Numerosos estudios de familia han mostrado una tasa mayor de comportamiento suicida en los familiares de víctimas de suicidio, en comparación con familiares de no suicidas (ver 9 para una revisión). Según se describe en esta última revisión, los parientes de suicidas tienen de 3 a 10 veces mayor probabilidad de cometer suicidio que la población general. Un

metaanálisis de 32 estudios de gemelos, en 13 países diferentes, mostró una concordancia significativa para suicidio entre gemelos monocigóticos comparados con dicigóticos.⁹ Los factores genéticos impactan en el comportamiento suicida a través de entornos familiares estresantes.¹⁰ Cuatro estudios realizados en Suecia y Dinamarca registraron mayores tasas de suicidio en hijos de suicidas que en hijos de no suicidas.⁹ Un estudio de los registros de 100 años (1880-1980) de una comunidad amish en Estados Unidos reveló que los 26 suicidios registrados se reunían en cuatro familias que también tenían una alta tasa de trastornos del humor.¹¹ Sin embargo, otras familias con alta tasa de trastornos psiquiátricos no tenían suicidios en su historia. Estos hechos mostrarían que los trastornos del humor son un factor de riesgo para el comportamiento suicida, pero otros factores son necesarios: la historia familiar de suicidas sería al menos parcialmente independiente de la historia familiar de trastornos psiquiátricos.

Por lo tanto, los estudios genético-familiares apoyan fuertemente la existencia de una contribución genética para una vulnerabilidad suicida.

Sobre esta base se ha intentado identificar los genes relacionados con el riesgo suicida a través de técnicas poligenéticas (por ejemplo, GWAS: Genome-Wide Association Studies) o de búsqueda de genes candidatos a partir de las hipótesis bioquímicas de la etiopatogenia suicida. Un metaanálisis de 8 estudios de GWAS realizados hasta el año 2014 muestra que no se han logrado aún datos significativos en el estudio genómico de suicidas.^{12, 13}

El estudio de genes candidatos se ha enfocado mayoritariamente en las principales proteínas ligadas a la neurotransmisión (receptores, recaptadores, enzimas de síntesis de los neurotransmisores). La serotonina, primer candidato a considerar en la génesis del suicidio, de acuerdo con múltiples evidencias que analizaremos en detalle más adelante, ha sido uno de los sistemas más estudiados.

La tabla 1 recoge algunos de los múltiples estudios que se han realizado, y aunque muchos muestran una relación entre genes y suicidio, existen controversias. Más allá de las diversas situaciones que se consideran en cada estudio (suicidio, intento, ideación suicida), la existencia o no de concomitancia de otros trastornos psiquiátricos contribuye a la generación de resultados controversiales. Los polimorfismos

génicos son múltiples para cada gen y como cada estudio aborda una particular variación, ello constituye una importante dificultad para obtener resultados homogéneos. Las diferentes regiones cerebrales estudiadas son un factor adicional de variabilidad. Sobre este aspecto volveremos más adelante, correlacionando estudios genéticos con aspectos neurobiológicos.

Tabla 1 | Resultados de estudios de genes candidatos del metabolismo de serotonina en pacientes suicidas

PROTEÍNA	GEN	POLIMORFISMO	RESULTADO	AUTORES
Triptófano hidroxilasa	TPH1	A alelo del intrón 7 A779C	Asociado a un aumento de 5HIAA	¹⁴ Nielsen y cols., 1994.
	TPH1	Genotipo del intrón 7 A218C	Disminuido en corteza prefrontal	¹⁵ Ono y cols., 2002.
	TPH1	A alelo AA y AC genotipos	Riesgo aumentado para suicidio	¹⁶ Rujescu y cols., 2003.
	TPH1	A218C/A779C	Asociado con suicidio	¹⁷ Saetre y cols., 2010.
	TPH1	<i>Id.</i>	No asociado a suicidio	¹⁸ Zill y cols., 2009.
	TPH2		Aumentado en suicidas	¹⁹ Bach-Mizrachi y cols., 2008.
	TPH2		Sin cambios en suicidas	²⁰ De Luca y cols., 2006.
Transportador de serotonina	SLC6A4		Disminuido en suicidas	²¹ Arango y cols. 1995.
			<i>Id.</i>	²² Austin y cols., 2002.
			<i>Id.</i>	²³ Mann y cols., 1996.
			No disminuido en pacientes suicidas	²⁴ Little y cols., 1997.
		HTTLPR (alelo corto)	No asociado a suicidio	²⁵ Wasserman y cols., 2007.
HTTLPR (alelo largo)	Riesgo disminuido de suicidio	²⁶ Li y He, 2007.		
Receptor de serotonina	HTR1A	G alelo de alta expresión (promotor C1019G9)	Sobrerrepresentado en intento de autoeliminación	²⁷ Lecomte y cols., 2003.
		<i>Id.</i>	No diferente en suicidio	²⁸ Huang y cols., 2004.
	HTR1B	G 861C	Sin cambios en suicidio	²⁹ Kia-Keating y cols., 2007.
		T-261G y A-161T	Asociado a ideación suicida	³⁰ Wang y cols., 2009.
	HTR2A		Aumentado en suicidio	³¹ Cheethman y cols., 1988; ³² Lowther y cols., 1994; ³³ Arango y cols., 2003.
		T102C	No relación con intento suicida	³⁴ Li y He, 2007.
	A alelo	Protegen de suicidio	³⁴ Li y He, 2007.	

Los estudios de genes relacionados con proteínas de otros neurotransmisores (noradrenalina, dopamina) no arrojaron datos homogéneos.⁹

Estos estudios genéticos han dejado clara la naturaleza multigénica del fenómeno suicida y la fuerte relación con el medio ambiente de los cambios genéticos.

Seguramente los estudios presentes, con ajustes de la metodología, arrojarán resultados más definidos en breve tiempo.

Imagenología

Las bases estructurales cerebrales del suicidio y las ideas suicidas

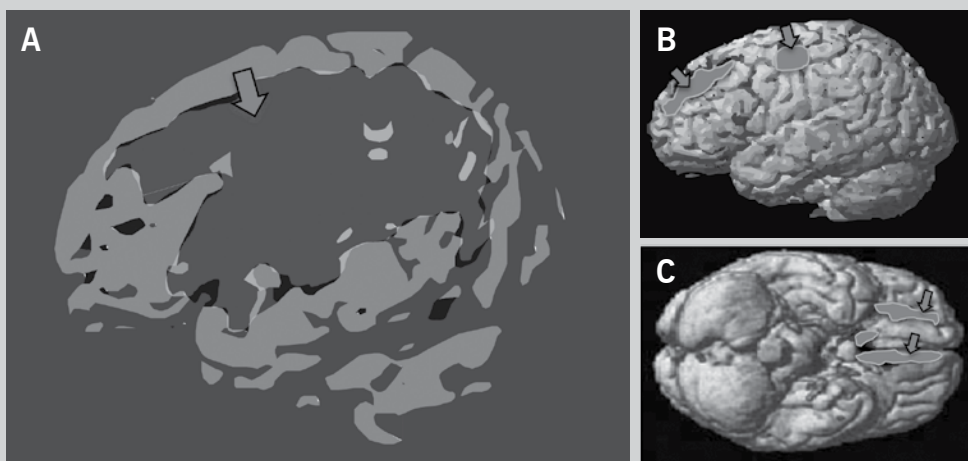
Las técnicas estructurales, nucleares, con identificación de receptores y proteínas permitieron tener la primera idea de las diferencias neurobiológicas del cerebro suicida. Luego, las técnicas imagenológicas, con su visión en tres dimensiones del cerebro en una perspectiva

estructural o en su funcionamiento (sensaciones, percepción, procesos cognitivos), han revolucionado nuestra concepción de la actividad y la patología cerebral. Mientras que la resonancia magnética nuclear (MNR) nos permite comparar estructuras del cerebro suicida con controles o pacientes depresivos, la resonancia magnética funcional (fNR) nos da idea de su función y metabolismo, al igual que la tomografía de emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de fotón único (SPECT).

Willeumier y cols.³⁵ analizaron estudios de SPECT. Estudiaron la perfusión cerebral de 27 suicidas, obtenidas de 64 000 estudios realizados en Estados Unidos por diferentes motivos (depresión, déficit atencional, trauma, etc.) en pacientes que luego cometieron suicidio. El 90 % de los suicidas presentaba un cuadro depresivo severo y el estudio mostró una zona difusa de *hipometabolismo* en áreas corticales (figura 1 A, flecha), con varias regiones hipometabólicas propias de los cerebros suicidas* en áreas prefrontales (figura 1 B, C, flechas). En un metaanálisis, Desmyter y cols.³⁶ confirman la tendencia a la *hipoperfusión* prefrontal en pacientes con intento de autoeliminación,

* Las regiones identificadas en los cerebros suicidas fueron el precúneo, los lóbulos frontales, el opérculo rolándico y área postcentral, el caudado putamen y la ínsula. Estas dos últimas zonas coinciden con lo observado en cerebro de pacientes depresivos, con *disminución de volumen*.

Figura 1 | Estudios de SPECT de pacientes que luego fallecieron por suicidio



Se observa la amplia zona de hipometabolismo cortical (A) y las zonas específicas de cambios observados en suicidas en comparación con pacientes depresivos sin ideación suicida en las regiones prefrontales dorsales (flechas, B) o en las regiones prefrontales basales y orbitales (flechas, C). (Dibujo a partir del original) (Willeumier K, Taylor DV, Amen DG. Decreased cerebral blood flow in the limbic and prefrontal cortex using SPECT imaging in a cohort of completed suicides. *Transl Psychiatry* 2011; 1:1-28).

tanto en condiciones de reposo como durante la estimulación cognitiva.

En un trabajo reciente, Ding y cols.³⁷ realizaron un estudio de resonancia magnética en el cual compararon intentadores previos con controles y pacientes depresivos. Lograron demostrar una disminución de volumen en el área ventromedial de la corteza prefrontal (vmPFC) en los pacientes con intento, comparados con depresivos, y cambios en el volumen de las áreas prefrontal dorsolateral y orbitofrontal comparando con controles.

Como la región vmPFC se vincula ampliamente con hipocampo y amígdala, se postula como un núcleo crítico de interrelación límbico-cortical o emocional-cognitivo, aspecto que se desarrollará más adelante.

No es de extrañar que esta región se haya tomado como centro de la estimulación profunda con electrodos (DBS) para el tratamiento de la depresión y las ideas suicidas. Mayberg y cols.³⁸ relatan los resultados de la estimulación del área vmPFC en seis pacientes que sufrían de depresión crónica, resistente a todo tipo de tratamiento. Los resultados fueron positivos, con recuperación en cuatro de los casos, con resolución de ideas suicidas. Estos resultados llevaron a un entusiasmo inicial sobre los efectos en depresión de lo que se llamó *neuromodulación*. Sin embargo, un estudio mayor fue detenido durante su desarrollo por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) debido a importantes efectos secundarios.

Hace relativamente poco tiempo (década de los noventa) se desarrolló una nueva técnica de imagenología denominada tensor de difusión (TDI), basada en la resonancia magnética. Esta técnica estudia la difusión de las moléculas de agua cerebrales, movimiento que en general en el cerebro no es homogéneo, sino direccional (vertical, horizontal, etc.), generando resultados anisotrópicos, en lo que por lo tanto se llama anisotropía fraccional. Como las principales estructuras direccionales cerebrales son los axones, esta

técnica permitió por primera vez el estudio de la sustancia blanca, el conexionado cerebral hoy conocido como conectoma.

Dos estudios recientes mostraron una menor anisotropía en la región dorsolateral prefrontal y en las vías tálamo-orbitofrontales en pacientes deprimidos que intentaron suicidio, en comparación con pacientes deprimidos sin intento de autoeliminación.^{39, 40}

En suma, los estudios estructurales, funcionales y de conexionado cerebral proporcionan evidencias firmes de la existencia de una alteración o disfunción prefrontal particularmente de las regiones medial y basal en los pacientes suicidas o que han realizado un intento de autoeliminación. La severidad de esta disfunción está relacionada con el acto suicida y diferenciaría a estos pacientes de los pacientes deprimidos sin ideas suicidas.

Neurotransmisión

Serotonina

A comienzos de la década del setenta, Marie Åsberg, en el Hospital Karolinska, en Estocolmo, demostró que existían bajos niveles del metabolito de la serotonina (ácido 5-hidroxiindolacético, 5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes que habían realizado un intento severo de autoeliminación. Los niveles más bajos del metabolito, a su vez, se relacionaron con alta violencia del intento.⁴¹

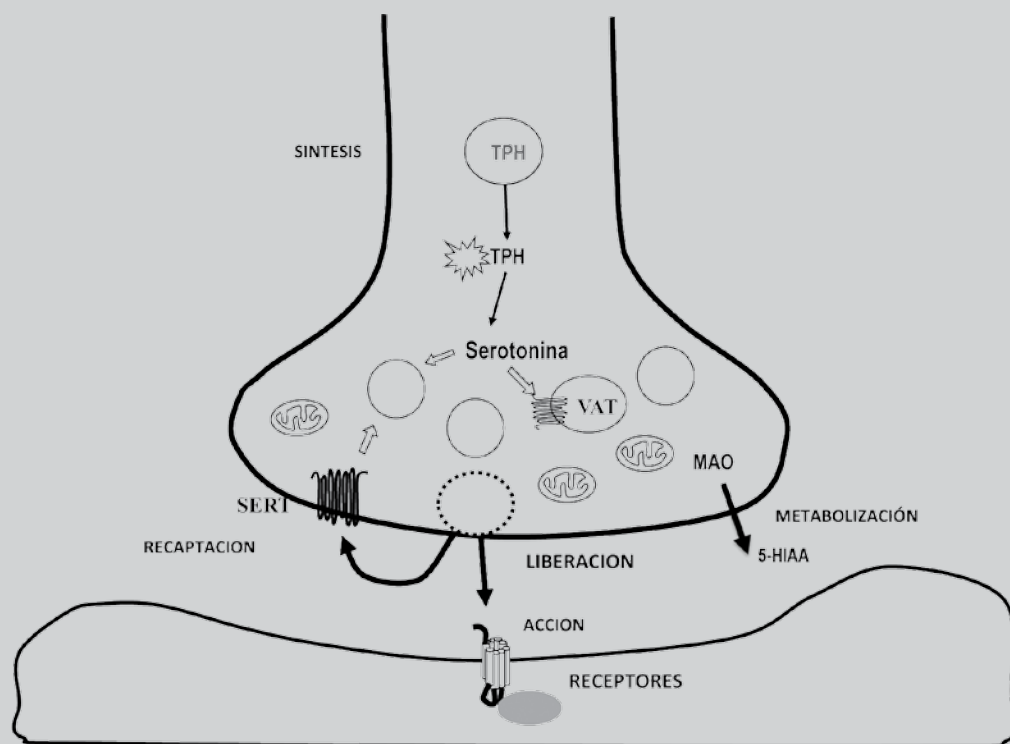
Estos primeros resultados bioquímicos llevaron rápidamente al análisis de receptores de serotonina en varias regiones cerebrales en pacientes suicidas. Aunque una disminución del metabolito de la serotonina en LCR puede ser considerada como una disminución de la actividad serotoninérgica cerebral, debe ser tenido especialmente en cuenta que los axones serotoninérgicos desde su origen en

las neuronas del rafe llegan prácticamente a todas las zonas cerebrales, ejerciendo una acción moduladora crítica para la función cerebral. La innervación es diferente según las regiones y dado que existen varios y distintos receptores de serotonina (siete —no todos representados en el cerebro—, algunos con tres subtipos como 5HT1 y 5HT2, a, b y c), con diversos efectos postsinápticos (incluso antagonicos), se puede entender la extrema complejidad de la regulación serotoninérgica que impide una lectura simple como podría ser la existencia de una disminución global y uniforme del metabolismo de la serotonina en el riesgo suicida.

Para evaluar la variación del metabolismo serotoninérgico debemos considerar el metabolismo a nivel de la terminal axónica, pre y postsináptica: la enzima de síntesis (triptófano hidroxilasa, TPH, figura 2), el recaptador a partir del neurotransmisor liberado en la terminal (SERT, figura 2) y la densidad de receptores postsinápticos (receptores, figura 2).

Otros estudios de los niveles de serotonina y su metabolito han mostrado algunas discrepancias,⁴²⁻⁴⁶ aunque los análisis del recaptador de serotonina fueron más homogéneos, y mostraron cambios en la región frontal ventromedial, donde se encontraron aumentados los receptores postsinápticos 5HT1_A y 5HT2_A.⁴⁷

Figura 2 | Esquema de una sinapsis serotoninérgica



Se marcan las principales etapas del metabolismo de la serotonina a nivel terminal: la síntesis por la enzima triptófano hidroxilasa (TPH), la acumulación en vesículas, ayudada por el transportador vesicular (VAT), la liberación al espacio sináptico (liberación), la recaptación por los recaptadores de serotonina (SERT), la acción a nivel de los receptores postsinápticos y la metabolización por la monoamino oxidasa (MAO).

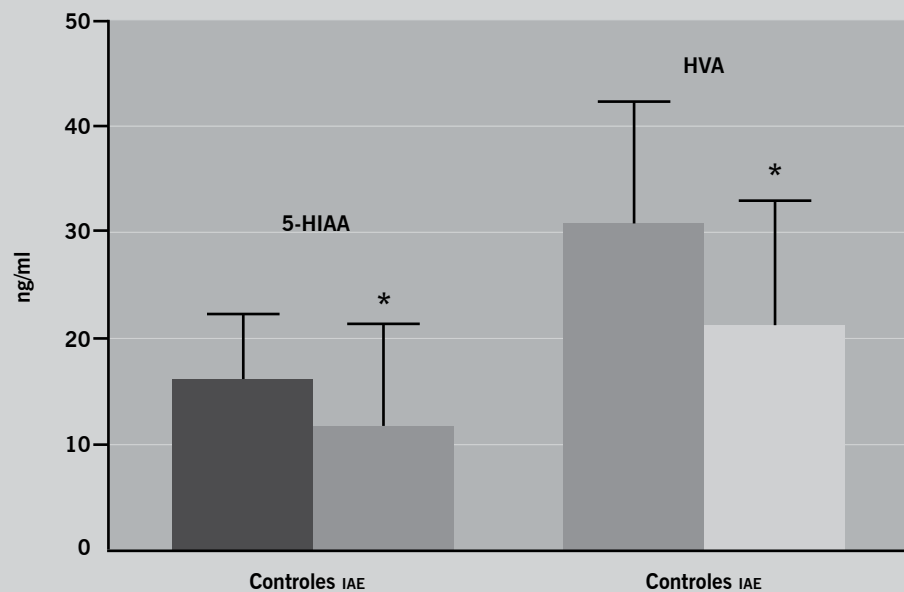
Estos resultados son compatibles con una disfunción de las vías centrales serotoninérgicas, con una disminución de las terminales presinápticas y el aumento compensatorio de los receptores postsinápticos.

El hipometabolismo prefrontal observado en pacientes suicidas coincide mayormente con las zonas de mayor densidad de inervación serotoninérgica de la corteza. Y concuerda con una menor captación de fluodeoxyglucosa en estudios de PET en pacientes que habían sobrevivido intentos de alta letalidad,^{48, 49} estando la actividad disminuida en vmPFC correlacionada con la severidad del intento. Leyton y cols.⁵⁰ analizaron por medio de PET con atrapamiento de α -¹¹C]methyl-L-

tryptophan la actividad de la TPH, en intentadores severos, y encontraron también una actividad menor en la corteza prefrontal orbital y ventromedial.

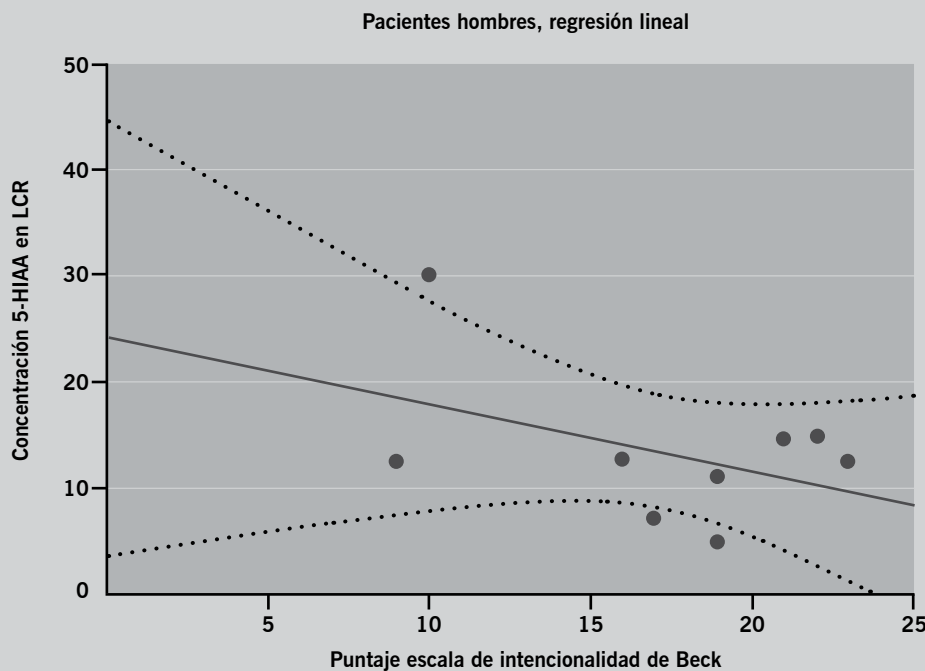
Luego de realizar una estadía en el Hospital Karolinska en 1985 con M. Åsberg, pudimos repetir en Montevideo los estudios de neurotransmisores en LCR de pacientes que habían realizado un intento severo de autoeliminación y no eran críticos con respecto a él. Este estudio se realizó en el Departamento de Psicofarmacología Clínica del Hospital Musto entre 1985 y 1997 y confirmó los resultados de Åsberg, *mostrando bajos niveles de 5-HIAA en LCR, niveles que eran menores en los pacientes que habían intentado con las formas más violentas*⁵¹ (figuras 3 y 4).

Figura 3 | Niveles de 5-HIAA y HVA



Niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y ácido homovanílico (HVA) en controles y pacientes (IAE). Se observa una disminución de los metabolitos en los pacientes.

Figura 4 | Correlación entre 5-HIAA e intencionalidad suicida



Análisis de correlación entre los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y puntaje de la escala de intencionalidad suicida de Beck, que estima la violencia del intento de autoeliminación. Se observa una correlación inversa: a menor 5 HIAA mayor violencia del intento.

Se ha confirmado, por lo tanto, la correlación de bajos niveles de actividad serotoninérgica en LCR con ideas o conductas suicidas, pudiéndose afirmar que existe una muy fuerte evidencia neurobiológica y analítica que vincula los niveles bajos de serotonina en el cerebro con una vulnerabilidad suicida y la violencia de los intentos de autoeliminación.

¿Cuál es la correlación de estos cambios neurobiológicos con trastornos cognitivos?

La serotonina y la dimensión cognitiva en los pacientes con ideación suicida

Un aspecto clave de la Psicobiología es la búsqueda de la correlación cognitiva y conductual de los hallazgos neurobiológicos.

En este sentido, el hipometabolismo y las alteraciones del conexionado en el área cortical prefrontal que se acompañan de trastornos en las vías de serotonina en estas regiones cerebrales se puede considerar que configuran una disfunción prefrontal.

La importancia de la corteza prefrontal es ampliamente reconocida en psiquiatría y es extensamente citado el caso de Phineas Gage, el obrero ferroviario inglés que debido a una explosión recibió una profunda herida prefrontal producida por una barra metálica. Gage se recuperó y conservó su capacidad cognitiva, pero mostró un profundo cambio emocional y conductual.⁵²

El lóbulo frontal es responsable del aumento de masa cerebral que nos diferencia de nuestros antepasados y de las múltiples especies de *Homos* que se extinguieron en África. Conocida por sus funciones ejecutivas,

Revisión

la corteza prefrontal ha sido decisiva en la evolución humana, al permitir procesos cognitivos como la toma de decisiones frente a diversas alternativas, procesos de memoria y la proyección conductual en función de emociones y opciones comportamentales diversas.⁵³ Situado en la cúspide de las interconexiones cerebrales, el lóbulo frontal, particularmente a través de su zona prefrontal, establece conexiones recíprocas con los principales centros cerebrales que controlan la emoción (sistema límbico, amígdala), la memoria (hipocampo), los procesos motores (ganglios basales) y los cambios fisiológicos internos (hipotálamo).

La corteza prefrontal es un gran centro integrador que permite la planificación y ejecución de comportamientos complejos sobre la base de la información sensorial, emocional y motora disponible. Se puede resumir en la toma flexible de decisiones, optando entre alternativas, inhibiendo comportamientos desajustados, planificando y fijando metas.

Según hemos analizado previamente, la zona lateral medial y especialmente ventral de la corteza prefrontal es la región que ha sido más particularmente identificada como deficitaria en los estudios *post mortem* de cerebros de suicidas o en estudios funcionales de intentadores severos. Un estudio de pacientes con intento severo de autoeliminación demostró que estos déficits se corresponden con una disfunción prefrontal de funciones ejecutivas como la memoria, la inhibición motora, la anticipación y la atención visual.^{54, 55} Bechara y cols.,⁵⁵ estudiando pacientes con lesiones del área vmPFC, encontraron severos déficits en habilidades personales y sociales, a pesar de conservar una capacidad cognitiva global normal. Los pacientes tienen dificultades en aprender de errores previos, teniendo un comportamiento desinhibido, con falla en la inhibición motora.^{55, 56} Una insensibilidad a las consecuencias futuras es la mejor descripción de sus dificultades en la toma de decisiones correctas. *En este sentido, una rigidez cognitiva, con ausencia de una*

evaluación correcta de las consecuencias de sus actos, puede considerarse una alteración observable en suicidas que podría corresponder a la disfunción prefrontal.

Es interesante destacar que en las lesiones prefrontales descritas en estos trabajos no se destacan ideas suicidas. La ideación y conductas suicidas requerirían de la conformación de un sistema deficitario que incluye, entre otros, el núcleo accumbens, la amígdala y otras zonas límbicas, como se verá más adelante.

Se ha considerado mucho en relación con el suicidio las alteraciones del yo. Este constituye la unicidad de la persona, la noción de la propia existencia y la percepción y proyección de rasgos de personalidad, experiencias, preferencias, habilidades y objetivos. Múltiples definiciones se han realizado sobre su funcionamiento y, más allá de disensos, existe acuerdo en que el yo se construye con múltiples facetas integrando la actividad de diversas regiones cerebrales que sustentan procesos diferentes y que incluyen entre otras los lóbulos temporales, la ínsula y, sobre todo, la corteza frontal y prefrontal. Si bien no se sabe exactamente la forma en que la corteza prefrontal, sobre todo en su región ventromedial, participa en las funciones del yo, evidencias recientes muestran que parece tener un rol en la adjudicación de un valor o significado a los contenidos del yo. *Una disfunción a este nivel supondría la imposibilidad de percibir o dar valor o significado adecuado a acciones presentes y actos futuros, percepción que no es difícil de relacionar con la sensación de desvalorización de los pacientes suicidas y la falta de una adecuada valoración del acto suicida.*^{57, 58}

Dopamina

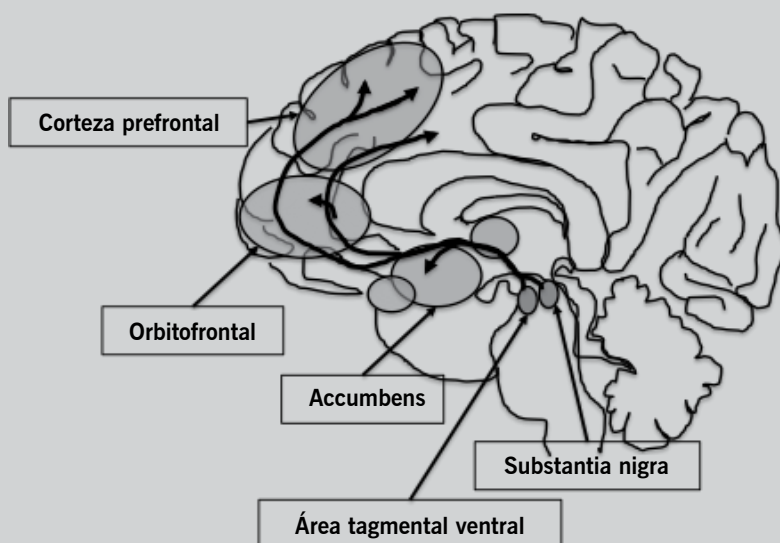
La dopamina, junto con la serotonina y la noradrenalina, forma parte de las grandes vías reguladoras del cerebro. Su rol en el suicidio no fue abordado tempranamente ni en profundidad. Sin embargo, y como se puede observar en la figura 3 de nuestros resultados

en líquido cefalorraquídeo, un metabolito de la dopamina, el ácido homovanílico, aparece disminuido en los intentos de suicidio, lo que indicaría una disminución del neurotransmisor.

En 1953, J. Olds y P. Milner, en la Universidad de McGill, en Canadá, descubrieron fortuitamente que la estimulación de algunas áreas cerebrales de la rata generaba una necesidad de repetir el estímulo, al punto de que si se les conectaba a un mecanismo de autoestimula-

ción podían hasta dejar de alimentarse para autoestimularse.⁵⁹ Se entendió que las ratas tenían una recompensa o placer con el estímulo y los puntos de estimulación positiva en el cerebro delinearon las vías de los sistemas de recompensa cerebral (SRC).^{*} Estos coincidían, mayoritariamente, con las vías dopaminérgicas cerebrales que se originan en el área tegmental ventral y se proyectan al núcleo accumbens o a la corteza prefrontal (figura 5).

Figura 5 |



Vías dopaminérgicas. Esquema de las principales vías dopaminérgicas en el cerebro, sobre toda la vía mesolímbica, con su núcleo de origen (área tegmental ventral) y sus áreas blanco: accumbens y prefrontal dorsolateral.

* Hay quienes han discutido si la rata realmente siente «placer» o si es más bien un refuerzo de comportamientos de repetición.

Se ha podido establecer luego que estímulos placenteros variados ligados a actividades como el sexo,⁶⁰ el fumar⁶¹ o la ingesta de chocolate⁶² generan un aumento de la liberación de dopamina en sus núcleos de origen en el cerebro. La dopamina marca la preeminencia gratificante de un estímulo como señal para su reforzamiento y búsqueda de repetición. No es de extrañar entonces que las principales drogas de adicción (nicotina, cocaína, heroína) aumenten la liberación de dopamina y el sistema dopaminérgico aparezca, de una forma aún no totalmente resuelta, como un núcleo central a la instalación de los comportamientos adictivos.⁶³

La importancia de los núcleos y el conexionado cerebral que componen el SRC radica en su rol central en la selección de comportamientos, no solo por una búsqueda del placer, sino por el ajuste a una sensación de bienestar con un significado subjetivo hedónico. Los estados depresivos se caracterizan por la dificultad en encontrar placer o recompensa en las actividades cotidianas, en lo que constituye la anhedonia tan característica de la depresión.

Para tener un efecto como la generación de un afecto positivo frente a una evaluación cognitiva y generar una señal de satisfacción global, el SRC posee, sobre el eje de las vías dopaminérgicas, una amplia conexión recíproca

con la corteza cerebral, el sistema límbico y el hipotálamo.*

Russo y Nestler,⁶⁴ realizando una revisión del SRC en los estados depresivos, han logrado mostrar cambios importantes y extendidos (tabla 2). Las evidencias recogidas, funcionales y estructurales, son importantes. Se han descrito también los cambios en los centros del sistema de recompensa ligados a placeres puntuales, como puede ser escuchar una música agradable.⁶⁵ En un estado normal, el placer ligado a situaciones comportamentales (música, sexo, alimentos) se acompaña de un

estado afectivo de bienestar (comportamental y fisiológico) que implica la activación simultánea de un sistema distribuido como lo es el SRC. En este contexto es que se genera el déficit de los cuadros depresivos y *particularmente, de los pacientes depresivos suicidas.*

La disfunción cortical-subcortical del SRC impide obtener el placer de estímulos usualmente placenteros como parte del logro de una sensación de bienestar, lo cual genera la anhedonia y los estados afectivos negativos.

* Las conexiones del sistema de recompensa cerebral. El núcleo VTA (núcleo tegmental ventral) y el accumbens ilustrados en la figura 5 reciben amplia inervación glutamatergica de toda la corteza motora y sensorial, así como del hipocampo y la amígdala. Una importante inervación colinérgica y peptidérgica intraaccumbens contribuye al procesamiento y almacenamiento del contenido hedónico de la información recibida, que será utilizada en la selección de comportamientos.

** Los genes para las metalotioneinas MT1 y MT2 están disminuidos en el núcleo accumbens en pacientes suicidas. Las metalotioneinas son pequeños péptidos ricos en cisteínas y por lo tanto, antioxidantes y parecerían jugar un rol clave en la regulación del accumbens frente a las aferencias glucocorticoideas aumentadas por el estrés.⁶⁷

Tabla 2 | Núcleos del sistema de recompensa cerebral y sus cambios en los estados depresivos* 64

Región cerebral	Resultados de imagenología	Estudios <i>post mortem</i>
Núcleo accumbens	Disminución volumen Disminución funcional	Disminución expresión genes sinápticos
Hipocampo	Disminución volumen Disminución función durante la codificación de palabras	Disminución densidad sináptica y glial
Corteza prefrontal medial	Disminución volumen	Disminución glial y de las espinas dendríticas

* Se compara y corrobora los resultados funcionales con los patológicos.

La disminución de los niveles del metabolismo de la dopamina en el LCR de pacientes que hicieron un intento de autoeliminación severo, mencionado previamente, no se acompaña, sin embargo, en otros estudios, de una disminución de los transportadores de dopamina, aunque sí de una disminución del volumen del núcleo accumbens, que se correlaciona con la severidad del intento suicida.⁶⁶ Se han descrito además cambios genéticos en el núcleo accumbens propios de los pacientes suicidas* e indicadores de la afectación profunda que agravaría en forma particular la alteración afectiva.

En suma, las vías dopaminérgicas están alteradas en los estados depresivos, particularmente en aquellos con ideación suicida. La disfunción del eje dopaminérgico del SRC genera un cuadro afectivo deficitario, con una disfunción cognitivo cortical (principalmente

prefrontal) y afectiva subcortical (principalmente en el núcleo accumbens) con un déficit motivacional y la imposibilidad de conferir valor hedónico a opciones comportamentales alternativas.

Noradrenalina

La noradrenalina (NA) es el neurotransmisor del estrés. Aunque otros neurotransmisores como la serotonina también están involucrados en las reacciones de estrés, es la NA la que constituye el neurotransmisor preferentemente reactivo frente a estímulos estresantes. Está ampliamente demostrado que las situaciones de estrés producen la liberación de NA en el núcleo de las neuronas donde se origina el neurotransmisor (locus coeruleus) y en las principales áreas a donde se dirigen los axones

noradrenérgicos (amígdala, hipotálamo).⁶⁸ Si bien el estrés aparece comúnmente ligado a los factores desencadenantes del acto suicida, tiene un rol crítico entre los determinantes tempranos y se ha demostrado que la ideación y el acto suicida se correlacionan con las vivencias adversas durante la primera infancia.⁶⁹ Si bien el abuso sexual aparece particularmente correlacionado con las conductas suicidas del adulto, el abuso psicológico, el maltrato y el abandono parental juegan también un importante papel.⁷⁰ *En este sentido, uno de los aspectos más importantes para la vulnerabilidad suicida es la modificación epigenética temprana que produce el estrés.*

La epigenética describe los cambios del fenotipo que se producen durante la vida del individuo, que se pueden transmitir a la siguiente generación. Consiste en la modificación del ADN, que no afecta directamente al genoma, sino a su expresión y que puede afectar, una vez producido, expresiones fenotípicas comportamentales de por vida.

La metilación del ADN es el mecanismo molecular que está en la base de estos cambios epigenéticos.* La metilación se produce a nivel de las cisteínas de los promotores de los genes, modificando la expresión de las proteínas codificadas. Uno de los promotores más estudiados en relación con el estrés

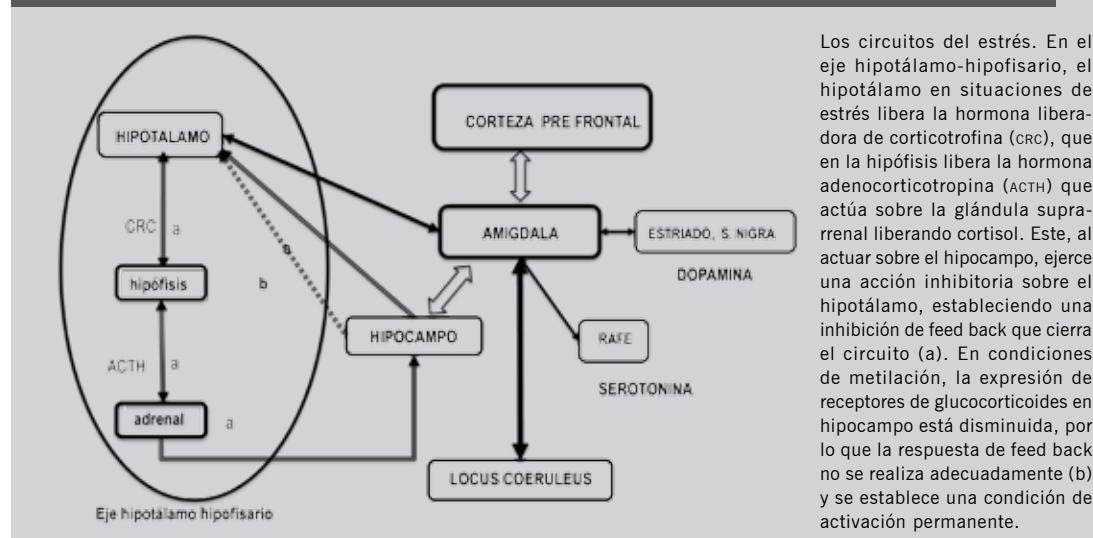
ha sido NR3C1, que codifica el receptor de glucocorticoides y que está disminuido experimentalmente en las crías que han sufrido estrés temprano.⁷¹

El eje hipotálamo hipofisario es central a las reacciones de estrés. A partir del hipotálamo, la hormona liberadora de corticotrofina libera corticotropina en la hipófisis (ACTH) (ver descripción en figura 6), que aumenta la secreción de cortisol de la glándula suprarrenal, poniendo al organismo en un estado fisiológico de alerta y reactividad frente a los estímulos estresantes. El circuito se cierra a nivel del hipocampo por acción del cortisol sobre los receptores de glucocorticoides que envían una señal de feed back negativo al hipotálamo, con retorno a la normalidad. Sin embargo, el estrés intenso o prolongado bloquea la expresión de los receptores de glucocorticoides y no se «cierra» el circuito, quedando el organismo en un estado de hiperreactividad crónica al estrés que puede durar de por vida.⁷¹ *En cerebro de pacientes suicidas se encontró que NR3C1 está hipermetilado, lo que se corresponde con una menor expresión de receptores de glucocorticoides y pérdida de la regulación central del HHA, particularmente en aquellos individuos que habían sufrido abuso sexual infantil.*^{71, 72} Otros genes que codifican para proteínas claves en la regulación del eje HHA

* Se observó a nivel experimental que la atención que las ratas madres proporcionaban a sus crías modificaba de por vida la actividad del eje hipotálamo hipofisario de estas y que esto se debía a una metilación del ADN a nivel del hipocampo.⁷¹

** Por ejemplo, el gen FKBP5 (alelos rs1360780TT y rs3800373GG) que codifica una proteína que disminuye la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides a los corticoesteroides está aumentado en pacientes con intentos o ideación suicida.⁷³

Figura 6 | Correlación entre 5-HIAA e intencionalidad suicida



Los circuitos del estrés. En el eje hipotálamo-hipofisario, el hipotálamo en situaciones de estrés libera la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), que en la hipófisis libera la hormona adenocorticotropina (ACTH) que actúa sobre la glándula suprarrenal liberando cortisol. Este, al actuar sobre el hipocampo, ejerce una acción inhibitoria sobre el hipotálamo, estableciendo una inhibición de feed back que cierra el circuito (a). En condiciones de metilación, la expresión de receptores de glucocorticoides en hipocampo está disminuida, por lo que la respuesta de feed back no se realiza adecuadamente (b) y se establece una condición de activación permanente.

se han encontrado modificados en pacientes con intento o ideación suicida.**

Los pacientes suicidas tendrían una particular vulnerabilidad genética y epigenética que agravaría la desregulación del eje HHA que ya se observa en pacientes deprimidos,⁷⁴ mostrando niveles de cortisol alterados que impiden una respuesta adaptativa a factores estresantes.^{75, 76}

Los antecedentes familiares y el estrés ambiental (abuso, déficit afectivo y parental, etc.) llevarían a una hiperreactividad al estrés que persiste en la adolescencia y la edad adulta, como ha sido demostrado por estudios de estímulos para individuos con ideación suicida.⁷⁷ Este último estudio, con resonancia magnética funcional, mostró una reactividad mayor frente a estímulos como caras agresivas o test de tristeza y recompensa en las áreas prefrontales laterales y mediales.

Además de la reacción general del organismo al estrés a través de la actividad del eje HHA descrito hasta ahora, el estrés libera noradrenalina en el núcleo de origen de las neuronas que poseen el neurotransmisor (locus coeruleus) y en áreas de gran inervación axonal noradrenérgica como la amígdala (AMI) y el hipotálamo (HP),^{78, 79} estando el eje HHA y las vías intracerebrales noradrenérgicas íntimamente relacionados.⁸⁰

En la amígdala de pacientes fallecidos por suicidio se encontró disminuida la proteína FKP25, que disminuye la sensibilidad de los receptores de cortisol. Ello indicaría una falta de regulación HHA/AMI y un mayor nivel de estrés en los pacientes.⁸¹ A su vez, los receptores 5HT₂ se han demostrado aumentados en AMI de suicidas, lo cual indicaría una posible relación de la disminución de la inervación serotoninérgica y la hiperactividad del núcleo.⁸²

Núcleo integrador de los mecanismos cerebrales de estrés y su traducción a repuestas emocionales, la AMI tiene una reactividad aumentada en los pacientes con ideación suicida, lo que aumenta la vulnerabilidad al disminuir

la sensibilidad a los estímulos estresantes y a las reacciones emocionales, e influye en las conductas que estos desencadenan.

El aumento de la reactividad amigdalina se acompaña de un cambio plástico importante dado por el aumento del número y tamaño de las espinas dendríticas.⁸³ Por su estrecha vinculación con la corteza prefrontal, la AMI contribuye a formar los contenidos emocionales de los procesos cognitivos. Una consecuencia importante de la hiperactividad amigdalina son los cambios plásticos que se producen en la corteza prefrontal, con disminución de las espinas dendríticas,⁸⁴ que puede agravar las alteraciones ya existentes, como describimos previamente para los pacientes con ideación suicida.

Estudios de estrés mostraron que la exposición temprana altera la realización de tareas que requieren flexibilidad cognitiva y uso de memoria, funciones dependientes de una función prefrontal normal. Además, la activación prefrontal provocada por estímulos emocionalmente movilizantes disminuye. El estrés psicosocial crónico altera la función prefrontal y su conexionado, particularmente con otras áreas prefrontales, la AMI y áreas temporoparietales.⁸⁵

El aumento de la actividad amigdalina y la pérdida de función prefrontal provocada por el estrés crónico duran más allá de la presencia de este y conllevan un predominio del control emotivo sobre la modulación cognitiva.⁸⁶

Antes de pasar al capítulo de plasticidad neuronal, parece importante terminar el capítulo de NA refiriéndonos a los niveles del neurotransmisor en LCR en pacientes intentadores severos, no críticos respecto al intento, como lo era el grupo de pacientes estudiados en el Hospital Psiquiátrico. Sorpresivamente, si se compara con los resultados evaluados hasta ahora con respecto a la NA, los niveles de esta no estaban aumentados en el LCR. La evaluación era realizada 24 a 48 horas posadmisión, lo que estaría indicando una muy

rápida disminución de los niveles de estrés una vez que se concreta la internación, lo que se correlaciona con la actitud subjetiva, y es un elemento importante a considerar en la evolución y una base firme para la acción terapéutica.

¿Cómo se pueden estudiar los cambios de la plasticidad sináptica provocados por el estrés en el cerebro de pacientes suicidas?

Los factores de crecimiento, conocidos también como neurotrofinas,* son proteínas claves que regulan la plasticidad morfológica y sináptica, modulando el conexionado sináptico y la neurotransmisión. Por esto, el más abundante de los factores de crecimiento, el BDNF (brain derived neurotrophic factor), se considera un marcador del número y fortaleza del árbol dendrítico-sináptico.

A nivel experimental, BDNF se correlaciona con el estrés. Disminuye en el hipocampo, en concordancia con los cambios plásticos producidos en este por estímulos estresantes,⁸⁷ y también disminuye luego de factores de estrés temprano, produciendo cambios epigenéticos de larga duración.⁸⁸ *A su vez, BDNF está disminuido en hipocampo y corteza prefrontal en pacientes deprimidos, particularmente suicidas.*⁸⁹ No solo la neurotrofina, sino también su receptor (Trk) está disminuido en cerebro de suicidas.⁸⁹ Este último cambio implica un profundo déficit de la capacidad plástica neuronal (dendritas, sinapsis) al afectar la fosforilación intracelular de quinasas claves (PKC, protein quinasas, ERK, PI3 kinasa). Un polimorfismo del gen de BDNF codifica una variante** que *numerosos estudios han detectado disminuida en pacientes deprimidos, en diferentes poblaciones, psicóticos o ancianos, en todos los casos en clara correlación de esta disminución con el suicidio.*⁹⁰⁻⁹²

Por lo tanto, los estudios de neurotrofinas han permitido evaluar desde un punto de vista genético-molecular la plasticidad y la vitalidad neuronal cerebral en pacientes suicidas, confirmando por esta vía las alteraciones estructurales observadas por imagenología y análisis receptorial. La corteza prefrontal aparece como un área sensible, alterada, en

lo que lleva a una disfunción con trastornos cognitivos y pérdida de flexibilidad con déficit del control emocional, que, en este marco, podría pasar a influir en forma importante la selección de comportamientos.

Las evidencias proporcionadas por los estudios neurobiológicos se corresponderían a una pérdida del equilibrio cognitivo-emocional que sería un componente clave en la vulnerabilidad suicida. Sobre este frágil escenario neurobiológico, factores estresantes pueden actuar como desencadenantes.

A modo de síntesis

Las evidencias neurobiológicas que hemos revisado describen consistentes cambios estructurales, de plasticidad neuronal, de neurotransmisión y de conexionado que, sobre la base de una reconocida vulnerabilidad familiar y genética y cambios epigenéticos tempranos, permiten postular que existen individuos con una gran vulnerabilidad para un acto suicida.

¿Qué significa la vulnerabilidad para un acto suicida?

Significa que existen cambios neurobiológicos en núcleos y vías cerebrales que conforman una fragilidad o disfunción en la valoración afectiva del yo y en la construcción de una afirmación de vida. La suma de lo que somos, nuestras percepciones, proyectos, motivaciones se constituye en una percepción de bienestar en función de un objetivo a alcanzar. El conjunto de los cambios observados en cerebros de pacientes suicidas impediría al sujeto esta construcción de vida, prevaleciendo el afecto agresivo en respuesta a la hipersensibilidad al estrés. Se abre espacio a la posibilidad de la muerte, percibida cognitiva y afectivamente en forma diferente al individuo normal y por lo tanto, posible como salida al oprobio y el dolor psíquico de la anhedonia, la desvalorización y la falta de futuro. La desinhibición motora, sin control cognitivo, constituiría la

* Las neurotrofinas son el NGF (nerve growth factor), BDNF (brain derived neurotrophic factor), NT3 (neurotrophin 3) y NT4 y NT5 (neurotrophins 4 y 5). Interactúan a nivel de membrana con receptores Trk (tropomyosin receptor kinase), una familia de receptores de tirosin quinasa. El ligado de neurotrofinas a su receptor específico (Trk A, B o C) lleva a la dimerización y fosforilación de residuos de tirosina en el espacio intracelular y la activación de vías de señalización.

** El gen que codifica el BDNF humano se localiza en el cromosoma 11p13 y un polimorfismo en el nucleótido 196 codifica una variante de BDNF en el codón 66 (Val66Met).

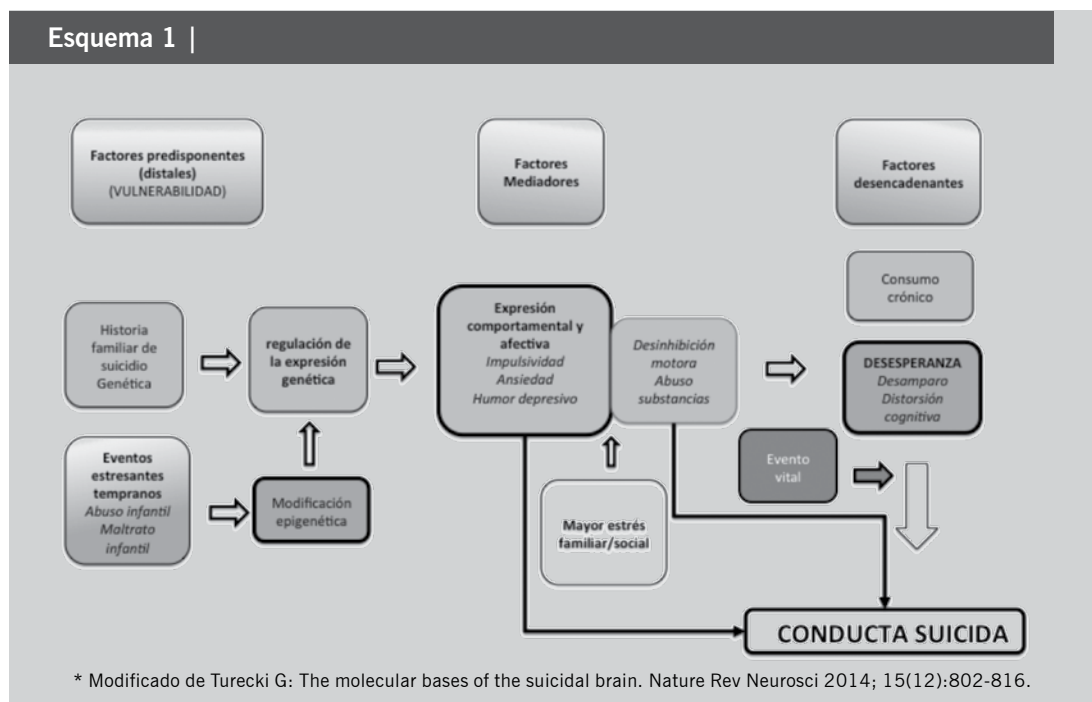
disfunción más próxima, última etapa del acto suicida.

Sin embargo, *cada suicidio es único* y ni la más detallada recopilación de información permitiría predecir con certeza el momento y circunstancias del acto suicida. La información que hemos revisado es estadística, compone un sujeto con disfunciones que pueden corresponder en diversa forma a los comportamientos que presenta el sujeto real y que se deben sopesar en forma cuidadosa.

Se compone, sin embargo, un marco teórico, que, como dijimos al principio, constituye un marco de análisis a tener en cuenta para la prevención y el tratamiento.

Lo discutido hasta el momento se presenta en el esquema 1.

La primera circunstancia a sopesar en forma estricta son los antecedentes familiares, que configuran una situación de vulnerabilidad que se refleja en determinantes genéticos. El estrés temprano, dado por abuso, ausencia o maltrato parental y carencias afectivas, configura el siguiente factor de riesgo a considerar, principalmente por su modelado epigenético del genoma, que condicionará, en muchos casos de por vida, formas particulares de reacción. Estos factores estresantes ambientales y familiares habitualmente se prolongan en la adolescencia y acentúan los cambios epigenéticos y la disfunción cerebral



que los acompaña. Aparecen también los primeros comportamientos, frecuentemente asociados en los casos más severos, como adicción o violencia.

Los cambios cerebrales descritos se corresponden con una disfunción cognitiva, de grado variable, que puede llegar a ser importante por la suma de factores ambientales y sociales. La disfunción prefrontal impide la

evaluación flexible de posibilidades de salida a situaciones estresantes, situación que se agrava por la dificultad afectiva en evaluar el valor hedónico de cualquier salida. La toma de decisiones requiere de la capacidad de evaluar y predecir las posibilidades de recompensa en su sentido más amplio y proseguir un curso de acción que asegure su obtención. La falta de flexibilidad cognitiva, el congelamiento

afectivo y la descompensación emocional en la evaluación ambiental negativa se corresponden con las ideas fijas de «no sirvo», «no hay futuro», «nada puede cambiar», tríada característica de la desesperanza en el contexto cognitivo de la depresión.

En la evaluación del paciente con riesgo suicida, la consideración de la importancia de la desesperanza es clave. Numerosos trabajos apuntan a que, en pacientes deprimidos, esta es la que determina con mayor peso la posibilidad del suicidio y debe ser cuidadosamente evaluada.⁹³⁻⁹⁸ Por ejemplo, la desesperanza permitió identificar el 94 % de un grupo que cometió suicidio y fue 1.3 veces más importante que la depresión para explicar la ideación suicida.

En este contexto solo se precisaría un factor desencadenante (una nueva pérdida, una valoración negativa, una circunstancia vivida como frustración psicológica). Es importante destacar que las circunstancias desfavorables no tienen generalmente la entidad descrita por el paciente, sino un peso subjetivo mayor y ello debe ser cuidadosamente evaluado como factor de riesgo. «Escuchar el relato desde el lugar y con el oído del protagonista.»

El modelo neurobiológico que se puede considerar resultante de esta revisión apunta a la existencia de un círculo vicioso límbico cortical (amigdalino-prefrontal) de potenciación del bloqueo cognitivo por el predominio emocional disfuncional, que es imperioso cortar a los efectos de la prevención o el tratamiento. El bloqueo del estrés por separación de las circunstancias que lo provocan y el inicio de terapia con antidepresivos y eventualmente ansiolíticos son de las primeras medidas que han demostrado ser efectivas.

Es muy importante destacar que el tratamiento antidepresivo restablece los niveles de BDNF (y por tanto la plasticidad neuronal-sináptica) en hipocampo y corteza prefrontal. Combinado con el control de la hiperactividad amigdalina por ansiolíticos en los casos más

severos, ambos tratamientos constituyen el eje que permitirá el restablecimiento del equilibrio cognitivo-emocional.

El tratamiento del intento de suicidio y las ideas suicidas

Si bien el último concepto es globalmente cierto y fundamentado desde un punto de vista fisiopatológico, el tratamiento del riesgo o el episodio suicida no ha estado exento de controversias. Una consideración exhaustiva del tratamiento del episodio suicida excede largamente las posibilidades de esta revisión. Recomendamos especialmente para consideraciones diagnósticas precisas y de tratamiento la *Guía práctica* de la Asociación Psiquiátrica Americana, que trae el más comprehensivo análisis de esos aspectos disponible y que fue realizado por conocidos expertos en el tema.* Acá discutiremos brevemente los aspectos contradictorios de lo que aparece como indicación terapéutica frente a la situación psicobiológica que hemos descrito, particularmente el desequilibrio emocional y la disfunción prefrontal.

Ansiolíticos

Un estudio temprano reportó casos de suicidio en pacientes que habían comenzado a recibir ansiolíticos (alprazolam, concretamente)⁹⁹ y sus autores, Cowdry y Gardner, confirmaron en un estudio posterior¹⁰⁰ el incremento por alprazolam de las ideas suicidas. Es de destacar que esto fue reportado en un grupo de pacientes «border», según la vieja nomenclatura (borderline personality disorder), con episodios de comportamiento violento, grupo de manejo difícil en la farmacoterapia.¹⁰¹ Estos datos llevaron a realizar estudios importantes como los llevados a cabo en Canadá por Neutel y Patten, en 1997, con más de 200 000

* Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. Jacobs DG, Baldessarini RJ, Conwell Y, Fawcett JA, Horton L, Meltzer H, Pfeffer CR, Simon RI. American Psychiatric Association; 2010, pp. 1-183.

individuos que tomaban solamente ansiolíticos o estos junto con antidepresivos.¹⁰² Concluyen que solo benzodiazepinas aumentaron el riesgo suicida en pacientes evaluados por esta posibilidad. No ocurrió lo mismo cuando benzodiazepinas se asociaron a antidepresivos. Advierten sobre el riesgo de dar solo benzodiazepinas en pacientes con riesgo suicida en los cuales no se ha evaluado correctamente el componente depresivo. Un metaanálisis realizado por Jonas y Hearron¹⁰³ entre más de 22 estudios con cerca de 3200 pacientes concluyó que alprazolam no aumenta el riesgo de suicidalidad.

Un estudio reciente analizó la mortalidad por benzodiazepinas en la población general y encontró una baja a moderada evidencia de relación.* El estudio incluyó pocos trabajos que consideraron suicidio y en estos casos no existía correlación.

De todas maneras, los conocidos efectos generales de benzodiazepinas sobre la atención, la memoria, etc., más los riesgos de dependencia, llevan a considerar su uso por períodos breves en el tratamiento del episodio suicida y para el control de la ansiedad, particularmente en el episodio agudo, asociados con antidepresivos.

Antidepresivos

Se ha demostrado en forma convincente que compuestos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina (ICR) alivian los episodios depresivos.¹⁰⁵ Se tomó desde siempre, sin embargo, una actitud cuidadosa en el tratamiento de la depresión con ideas suicidas, ya con los antidepresivos tricíclicos, ante la posibilidad de una cierta «activación» de los pacientes suicidas, que llevaría al intento de autoeliminación antes de que se establecieran los efectos antidepresivos. Con la aparición de los ICR, datos de que la administración de fluoxetina podía llevar a suicidios¹⁰⁶ llevaron a la FDA a realizar un estudio que no mostró evidencias de esta relación.¹⁰⁷ Esta situación generó preocupación para el diseño de los

ensayos controlados de antidepresivos y placebo, por lo que se diseñó estudios específicos que demostraron que el riesgo suicida por antidepresivos y placebo era el mismo.^{108, 109} Sin embargo, otros estudios mostraron una relación entre la toma de antidepresivos y el suicidio con una fuerte tendencia por edad, especialmente en los grupos jóvenes, menores de 20 años.¹¹⁰ La relación se invertía para los mayores y particularmente por encima de los 65 años, donde existía una firme evidencia de reducción de los episodios suicidas. Como una demostración de la difícil interpretación de todos estos resultados, en este último estudio, la tendencia era a la disminución de los suicidios consumados y al aumento de los intentos. Como mayor evidencia de lo complejo del fenómeno, estudios en Suecia, Hungría y Australia mostraron una correlación inversa entre antidepresivos y suicidio, mientras que otros estudios en Dinamarca e Italia no mostraron ninguna relación.¹¹⁰ Estudios a nivel de país en Estados Unidos han corroborado una relación entre un descenso del número de suicidios y el uso de ICR.¹¹¹

En resumen, si bien existen algunas evidencias de un mayor riesgo suicida dado por la administración de ICR, particularmente en adolescentes, el resultado de numerosos estudios es consistente sobre un efecto positivo.¹⁰⁷

Las evidencias disponibles y los resultados controversiales no llevan a evitar el uso de ICR en pacientes depresivos con riesgo suicida, sino a utilizarlos con cautela y estricto control, sobre todo en pacientes jóvenes.

Dado que se reconoce que prácticamente más del 90 % de los pacientes suicidas presenta un cuadro depresivo, ¿cómo se explica el aumento de suicidios observado en algunos casos de tratamiento con antidepresivos?

En primer lugar, estos estudios, incluso los más amplios, con más de 200 000 pacientes depresivos (por ejemplo, 112), consideran el acto suicida como un hecho final, sin analizar la comorbilidad, altamente frecuente en la depresión con ideas suicidas. La asociación

* Based on pooled results from 25 observational studies conducted across the world, there is low to moderate quality evidence suggesting that HA (hypnotics-anxiolytics) use is associated with increased mortality.¹⁰⁴

con trastornos de conducta, trastornos de ansiedad generalizada, ansiedad postraumática, conductas adictivas, etc., es frecuente. Estos cuadros de comorbilidad agregan una dimensión particular y un mayor riesgo de suicidio que un cuadro depresivo, aunque sea severo, y pueden precipitar un intento de autoeliminación por desinhibición motora, por ejemplo, en los estadios tempranos del tratamiento, cuando el efecto depresivo aún no se ha instalado.

Es muy importante recalcar que esta revisión se ha centrado en la descripción de los factores psicobiológicos que diferencian al paciente depresivo sin ideas suicidas del paciente depresivo con ideas suicidas, ya que esto se considera un aspecto muy importante en la prevención del suicidio.

No se han podido considerar los aspectos neurobiológicos de los cuadros de comorbilidad, que sin duda agregan un componente adicional a considerar en los pacientes con un riesgo particular de cometer suicidio.

Por supuesto que el tratamiento de las ideas suicidas o de la crisis suicida no termina en el uso de antidepresivos y ansiolíticos. Diferentes formas de psicoterapia se han aplicado y existen múltiples resultados con terapias del comportamiento, por ejemplo, que lamentablemente escapan al análisis de esta revisión.

Sí cabe decir que intervenciones que corten el ciclo vicioso del estrés, apartando al paciente de las condiciones que lo generan, son imprescindibles. El Centro de Día, unidad psiquiátrica donde el paciente se encuentra con iguales y un equipo de tratamiento multidisciplinario (médico, psicólogo, enfermera, asistente social) que realiza un intenso abordaje terapéutico, es la condición ideal. La alianza terapéutica temprana y el abordaje claro de las circunstancias vitales, sociales y familiares ya de por sí alivian el ciclo vicioso del desequilibrio afectivo y tienen un potente efecto terapéutico.

El suicidio en grupos particulares

Pacientes mayores

Como se dijo, el análisis realizado en esta revisión abarcó más que nada estudios del paciente joven o adulto, pero no incluían, mayoritariamente, al paciente mayor (más de 65 años). Este es sin embargo un grupo de particular riesgo, que presenta las cifras más altas de suicidio en nuestro país y en varios países.¹¹³

En este grupo, los abordajes neurobiológicos son escasos, muy variados, con poblaciones pequeñas,^{114, 115} lo cual dificulta la formulación de hipótesis firmes. El hecho aceptado es la disminución del metabolito de la serotonina, el 5-HIAA, en LCR. Esto significaría que este particular grupo de edad está en una situación de vulnerabilidad similar a la de los pacientes jóvenes. Las circunstancias particulares de la etapa final de la vida, con sus pérdidas, aislamiento, deterioro cognitivo, favorecen la generación de situaciones desencadenantes. Este contexto debe ser tenido particularmente en cuenta al tratar a este grupo de pacientes.

Pacientes bipolares

El trastorno bipolar es un grupo particular dentro de la enfermedad depresiva, dada la cronicidad de la enfermedad, su recurrencia y la alta tasa de suicidio, que es cinco veces mayor que en la población general.¹¹⁵

La naturaleza cíclica dificulta la obtención de resultados neurobiológicos firmes. Sin embargo, en estudios *post mortem* de suicidas bipolares se encontraron niveles de turnover de noradrenalina elevados en corteza cerebral (frontal, temporal, occipital) coincidentes con una disminución del turnover de serotonina.¹¹⁶ Estos autores enfatizan los cambios de noradrenalina como propios del trastorno bipolar, en comparación con los cuadros depresivos unipolares, lo que se podría corresponder con la alta comorbilidad del trastorno bipolar con

trastornos de ansiedad o pánico.^{114, 117} Cambios en polimorfismos de los genes para la enzima de síntesis de la noradrenalina, la tirosina hidroxilasa y para la enzima catecol o metiltransferasa (COMT),* que aparecen aumentados en los trastornos bipolares con trastorno de pánico, indicarían cambios genéticos de la vía de la noradrenalina y parecerían corroborar esta hipótesis.¹¹⁷

Los trastornos en la neurotransmisión dopaminérgica más firmes coinciden con lo descrito para la depresión unipolar, con disminución de los metabolitos de dopamina.¹¹⁸ Estudios moleculares, aunque promisorios, aún no son firmes.¹¹⁸ Como dato curioso de la fisiopatología de la dopamina en los trastornos bipolares, se ha visto que la disquinesia de la enfermedad de Parkinson desaparece durante episodios de manía.^{119, 120}

La complejidad del trastorno y la aparente simplicidad de un catión como el litio para estabilizar el humor han llevado a la búsqueda de nuevas avenidas de interpretación. Se ha

abierto así todo el abanico de las vías de señalización intracelular, fantástica interacción de proteínas, fosfatasa y factores de transcripción que terminan en la modificación nuclear de factores de regulación génica, modificando la expresión de proteínas de sobrevivencia y plasticidad neuronal.

Desde trabajos pioneros sobre el aumento de la proteína G intracelular en los trastornos bipolares¹²¹ a la más reciente identificación de la regulación por el tratamiento crónico con litio de factores de neuroprotección como Bcl-2,**, ^{122, 123} múltiples blancos intracelulares han sido identificados. Litio y valproato regulan kinasas intracelulares como ERK,*** que es un modulador del factor de transcripción AP-1**** que a su vez regula la expresión de, por ejemplo, factores de crecimiento¹²⁴ entre los que se cuenta el BDNF, del que hemos hablado previamente. Esto significa que los llamados moduladores del humor actúan de una manera diferente a una simple interacción con neurotransmisores (figura 7).

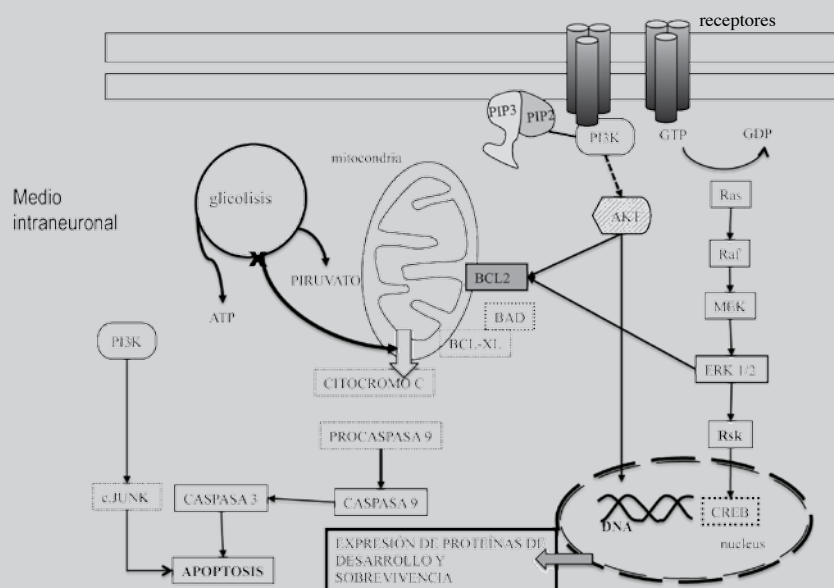
* COMT Val158Met y TPH IVS7+218>A

** Bcl-2 (B-cell lymphoma2) es el primer miembro descubierto de una familia de proteínas reguladoras de la apoptosis, identificados originalmente en células de un linfoma. En la membrana externa de la mitocondria inhiben otros factores como Bax y Bak que producen muerte neuronal (apoptosis).

*** Extracellular signal-activated kinase (ERK).

**** Activator protein 1 (AP-1) es un factor de transcripción que regula la expresión de una variedad de moléculas como citocinas y factores de crecimiento y que es regulado a su vez por factores ambientales como el estrés.

Figura 7 | Niveles de 5-HIAA y HVA



Algunos de los blancos intracelulares (kinasas AKT, MEK, ERK) sobre los que actúan las neurotrofinas (por ejemplo, BDNF) y que modifican la expresión nuclear de proteínas de plasticidad neuronal. También se muestra Bcl2 como blanco de la activación de estas kinasas, y su vínculo con la mitocondria, la supervivencia neuronal y los niveles energéticos. Las hipótesis actuales involucran estos factores de señalamiento intracelular como factores claves en los efectos terapéuticos en la enfermedad mental.

Además de esto, lo más importante es que *estimulan la plasticidad neuronal, con incremento de la sobrevivencia neuronal o de la estructura dendrítica, posiblemente deteniendo o revertiendo las modificaciones estructurales o dendríticas que hemos descrito previamente. Estas diferencias estructurales se ha visto que se pueden modificar por el tratamiento.*¹²⁵ Estamos asistiendo a la generación de un nuevo paradigma en nuestra concepción de la enfermedad mental y de los efectos de los tratamientos. *Los cambios moleculares con expresión estructural a nivel de la plasticidad neuronal-dendrítica pueden ser revertidos, restableciendo los equilibrios cognitivo-afectivos perdidos.*

Quedarían aún múltiples aspectos de esta hipótesis neurotrófica por abordar, lo cual se escapa a los límites de esta revisión y reclama una revisión por sí misma.

¿Qué implican, de todas maneras, estos conceptos para los trastornos bipolares?

La profunda remodelación molecular/estructural que causan los moduladores del humor para lograr su efecto estaría mostrando una severidad mayor de los cambios estructurales en las áreas prefrontales, amigdalinas o temporales corticales, con un desequilibrio mayor y por lo tanto una mayor labilidad para los comportamientos suicidas, como se observa en la patología bipolar. Como surge de notas dejadas por suicidas bipolares, como la escritora Virginia Wolf:

Dearest,

I feel certain I am going mad again. I feel we can't go through another of those terrible times. And I shan't recover this time. I begin to hear voices, and I can't concentrate. So I am doing what seems the best thing to do...

I can't fight any longer... You see I can't even write this properly. I can't read...

Everything has gone from me but the certainty of your goodness. I can't go on spoiling your life any longer...

la inestabilidad emocional desemboca en las crisis que conllevan un insufrible dolor psíquico¹²⁶ que, para el paciente, solo la muerte podría aliviar.

Conclusiones y síntesis

El conjunto de las evidencias neurobiológicas revisadas apunta a una diferencia entre depresión con y sin ideas suicidas. ¿Cuán separables son los dos cuadros clínicos? Aunque es posible adelantarlos como hipótesis, es aún temprano para afirmar una independencia. Más estudios, sin duda, se necesitan para definir claramente la situación en el futuro.

Para el especialista, sin embargo, la diferenciación es imprescindible a los efectos de la prevención.

En ese sentido, hay individuos que presentan cuadros depresivos con una gran vulnerabilidad suicida: antecedentes genéticos y familiares, importante estrés temprano (abuso, rechazo, abandono) que origina cambios epigenéticos perdurables y aun incrementados por la persistencia en la adolescencia, donde pueden aparecer conductas adictivas o violentas.

Aunque sin duda es esquemático,* la vinculación de diferentes síntomas con los principales neurotransmisores reguladores, sobre la base de las evidencias neurobiológicas, puede contribuir a una síntesis útil. La rigidez cognitiva con pérdida de la flexibilidad en la toma de decisiones, originada en el déficit serotoninérgico predominantemente prefrontal («nada puede cambiar»), el predominio noradrenérgico de la hiperreactividad límbica posestrés («no puedo estar peor») y la dificultad en atribuir valor hedónico a situaciones presentes y decisiones a futuro, con marcada anhedonia, fruto del déficit de las vías dopaminérgicas («el futuro no ofrece salidas a esta situación»), configuran una tríada de síntomas que engloba clínicamente la desesperanza y que ubican al paciente depresivo en una frágil situación clínica frente a factores desencadenantes.

* El cuadro clínico se configura en una unidad por la interrelación entre los diferentes sistemas entre sí y el resto del sistema nervioso.

Sin embargo, el diagnóstico de una situación de emergencia y el corte de la alteración emotiva por la separación de las condiciones sociales-familiares estresantes, el inicio de medicación ansiolítica y antidepresiva cuidadosamente regulada, en un marco de apoyo terapéutico clínico personal y psicoterapéutico, están demostrado que puede revertir el cuadro clínico, aunque un estricto control debe ser mantenido de por vida.

Agradecimientos

Se agradece particularmente a la Dra. Pilar Bailador la lectura crítica del manuscrito y las valiosas sugerencias que contribuyeron a una mejor formulación de los diferentes aspectos neurobiológicos y comportamentales.

Referencias bibliográficas

- Kringelbach ML, Berridge KC.** Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends Cogn Sci* 2009; 13(11):479-87.
- Department of Health Statistics and Information Systems WHO. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2012. *Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/HSI/GHE/2014.7* May 2014.
- Malakouti SK, Davoudi F, Khalid S, et al.** The Epidemiology of Suicide Behaviors among the Countries of the Eastern Mediterranean Region of WHO: a Systematic Review. *Acta Med Iran* 2015; 53(5):257-65.
- Dajas F.** Alta tasa de suicidio en Uruguay. Consideraciones a partir de un estudio epidemiológico. *Rev Med Urug* 1990; 6:203-15.
- Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S.** Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev* 2008; 30:133-54.
- Viscardi N, Hor F, Dajas F.** Alta tasa de suicidio en Uruguay. Evaluación de la desesperanza en adolescentes. *Rev Med Urug* 1994; 10:79-91.
- Bailador P, Viscardi N, Dajas F.** Desesperanza, conducta suicida y consumo de alcohol y drogas en adolescentes de Montevideo. *Rev Med Urug* 1997; 13:213-23.
- Ministerio de Salud Pública. Suicidios en Uruguay 2013. Disponible en: <www.msp.gub.uy>.
- Zai CC, de Luca V, Strauss J, Tong RP, Sakinofsky I, Kennedy JL.** Genetic factors and suicidal behavior. In: *The neurobiological basis of suicide*. Dwivedi Y (ed). Chicago: CRC Press/Taylor and Francis; 2012.
- Voracek M, Loibl LM.** Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(15-16):463-75.
- Brent DA, Melhem N.** Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 2008; 31(2):157-77.
- Sokolowski M, Wasserman J, Wasserman D.** Genome-wide association studies of suicidal behaviors: a review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(10):1567-77.
- Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ.** Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(4):809-17.
- Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M.** Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(1):34-8.
- Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, et al.** Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. *Mol Psychiatry* 2002; 7(10):1127-32.

16. **Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Möller HJ.** A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry* 2003; 54(1):34-9.
17. **Saetre P, Lundmark P, Wang A, et al.** The tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) gene, schizophrenia susceptibility, and suicidal behavior: a multi-centre case-control study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B(2):387-96.
18. **Zill P, Preuss UW, Koller G, Bondy B, Soyka M.** SNP- and haplotype analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene in alcohol-dependent patients and alcohol-related suicide. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32(8):1687-94.
19. **Bach-Mizrachi H, Underwood MD, Tin A, Ellis SP, Mann JJ, Arango V.** Elevated expression of tryptophan hydroxylase-2 mRNA at the neuronal level in the dorsal and median raphe nuclei of depressed suicides. *Mol Psychiatry* 2008; 13(5):507-13.
20. **De Luca V, Muglia P, Masellis M, Jane Dalton E, Wong GW, Kennedy JL.** Polymorphisms in glutamate decarboxylase genes: analysis in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2004; 14(1):39-42.
21. **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 Res* 1993; 630(1-2):271-82.
22. **Austin MC, Whitehead RE, Edgar CL, Janosky JE, Lewis DA.** Localized decrease in serotonin transporter-immunoreactive axons in the prefrontal cortex of depressed subjects committing suicide. *Neuroscience* 2002; 114(3):807-15.
23. **Mann JJ, Henteleff RA, Lagattuta TF, Perper JA, Li S, Arango V.** Lower 3H-paroxetine binding in cerebral cortex of suicide victims is partly due to fewer high affinity, non-transporter sites. *J Neural Transm* 1996; 103(11):1337-50.
24. **Little KY, McLaughlin DP, Ranc J, et al.** Serotonin transporter binding sites and mRNA levels in depressed persons committing suicide. *Biol Psychiatry* 1997; 41(12):1156-64.
25. **Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M et al.** Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicide attempters with a high medical damage. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17(3):230-3.
26. **Li D, He L.** Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 2007; 12(1):47-54.
27. **Lemondé S, Turecki G, Bakish D et al.** Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci* 2003; 23(25):8788-99.
28. **Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA et al.** Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(4):441-51.
29. **Kia-Keating BM, Glatt SJ, Tsuang MT.** Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B(8):1048-53.
30. **Wang S, Zhang K, Xu Y, Sun N, Shen Y, Xu Q.** An association study of the serotonin transporter and receptor genes with the suicidal ideation of major depression in a Chinese Han population. *Psychiatry Res* 2009; 170(2-3):204-7.
31. **Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW.** Brain 5-HT2 receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Res* 1988; 443(1-2):272-80.
32. **Lowther S, De Paermentier F, Crompton MR, Katona CL, Horton RW.** Brain 5-HT2 receptors in suicide victims: violence of death, depression and effects

- of antidepressant treatment. *Brain Res* 1994; 642(1-2):281-9.
33. **Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ.** Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 2003; 37(5):375-86.
 34. **Li D, He L.** Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 2007; 12(1):47-54.
 35. **Willeumier K, Taylor DV, Amen DG.** Decreased cerebral blood flow in the limbic and prefrontal cortex using SPECT imaging in a cohort of completed suicides. *Transl Psychiatry* 2011; 1:e28.
 36. **Desmyter S, van Heeringen C, Audenaert K.** Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(4):796-808.
 37. **Ding Y, Lawrence N, Olié E et al.** Prefrontal cortex markers of suicidal vulnerability in mood disorders: a model-based structural neuroimaging study with a translational perspective. *Transl Psychiatry* 2015; 5(2):e516.
 38. **Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al.** Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45(5):651-60.
 39. **Olvet DM, Peruzzo D, Thapa-Chhetry B et al.** A diffusion tensor imaging study of suicide attempters. *J Psychiatr Res* 2014; 51:60-7.
 40. **Jia Z, Wang Y, Huang X, et al.** Impaired frontothalamic circuitry in suicidal patients with depression revealed by diffusion tensor imaging at 3.0 T. *J Psychiatry Neurosci* 2014; 39(3):170-7.
 41. **Åsberg M, Träskman L, Thorén P.** 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(10):1193-7.
 42. **Chatzittofis A, Nordström P, Hellsström C, Arver S, Åsberg M, Jokinen J.** CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23(10):1280-7.
 43. **Lloyd KG, Farley IJ, Deck JH, Hornykiewicz O.** Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974; 11(0):387-97.
 44. **Bourne HR, Bunney WE Jr, Colburn RW, et al.** Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *Lancet* 1968; 2(7572):805-8.
 45. **Korpi ER, Kleinman JE, Goodman SI, et al.** Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in brains of suicide victims. Comparison in chronic schizophrenic patients with suicide as cause of death. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(6):594-600.
 46. **Owen F, Chambers DR, Cooper SJ et al.** Serotonergic mechanisms in brains of suicide victims. *Brain Res* 1986; 362(1):185-8.
 47. **Arango V, Underwood MD, Mann JJ.** Postmortem findings in suicide victims. Implications for in vivo imaging studies. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836:269-87.
 48. **Arango V, Mann JJ.** Relevance of serotonergic postmortem studies to suicidal behavior. *Int Rev Psychiatry* 1992; 4(2):131-40.
 49. **Mann JJ, Oquendo M, Underwood MD, Arango V.** The neurobiology of suicide risk: a review for the clinician. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:113-6.
 50. **Leyton M, Paquette V, Gravel P, et al.** Alpha-[11C]Methyl-L-tryptophan trapping in the orbital and ventral medial prefrontal cortex of suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(3):220-3.
 51. **Dajas F, Costa G, Rivero G, Dajas M.** Estudio transcultural de la psicobiología del suicidio y la depresión. *Rev Psiquiatr Urug* 1998; 62(1):23-30.
 52. **Fuster JM.** The prefrontal cortex. 4th ed. United Kingdom: Elsevier; 2008, 425pp.
 53. **Dajas F.** El cerebro violento. Sobre la psicobiología de la violencia y los com-

- portamientos agresivos. *Rev Psiquiatr Urug* 2010; 74(1):22-37.
54. **Raust A, Slama F, Mathieu F, et al.** Prefrontal cortex dysfunction in patients with suicidal behavior. *Psychol Med* 2007; 37(3):411-9.
 55. **Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW.** Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50(1-3):7-15.
 56. **Bechara A, Damasio H, Damasio AR.** Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10(3):295-307.
 57. **Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, Carter CS.** Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn* 2004; 56(2):129-40.
 58. **D'Argembeau A.** On the role of the ventromedial prefrontal cortex in self-processing: the valuation hypothesis. *Front Hum Neurosci* 2013; 7:372.
 59. **Olds J, Milner P.** Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47(6):419-27.
 60. **Melis MR, Argiolas A.** Dopamine and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19(1):19-38.
 61. **Dani JA.** Roles of dopamine signaling in nicotine addiction. *Molecular Psychiatry* 2003; 8:255-6.
 62. **Sokolov AN, Pavlova MA, Klosterhalfen S, Enck P.** Chocolate and the brain: neurobiological impact of cocoa flavanols on cognition and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37:2445-53.
 63. **Nestler EJ.** The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect* 2005; 3(1):4-10.
 64. **Russo SJ, Nestler EJ.** The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(9):609-25.
 65. **Blood AJ, Zatorre RJ.** Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(20):11818-23.
 66. **Gifuni AJ, Ding Y, Olié E, et al.** Subcortical nuclei volumes in suicidal behavior: nucleus accumbens may modulate the lethality of acts. *Brain Imaging Behav* 2016; 10(1):96-104.
 67. **Sequeira A, Morgan L, Walsh DM, et al.** Gene expression changes in the prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and nucleus accumbens of mood disorders subjects that committed suicide. *PLoS One* 2012; 7(4):e35367.
 68. **Tanaka M, Yoshida M, Emoto H, Ishii H.** Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *Eur J Pharmacol* 2000; 405(1-3):397-406.
 69. **Enns MW, Cox BJ, Afifi TO, De Graaf R, Ten Have M, Sareen J.** Childhood adversities and risk for suicidal ideation and attempts: a longitudinal population-based study. *Psychol Med* 2006; 36(12):1769-78.
 70. **Brezo J, Paris J, Vitaro F, Hébert M, Tremblay RE, Turecki G.** Predicting suicide attempts in young adults with histories of childhood abuse. *Br J Psychiatry* 2008; 193(2):134-9.
 71. **Turecki G.** The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(12):802-16.
 72. **McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al.** Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009; 12(3):342-8.
 73. **Brent D, Melhem N, Ferrell R et al.** Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry* 2010; 167(2):190-7.

74. **Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, et al.** Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57(4):336-42.
75. **Melhem NM, Keilp JG, Porta G, et al.** Blunted HPA axis activity in suicide attempters compared to those at high risk for suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(6):1447-56.
76. **O'Connor DB, Ferguson E, Green JA, O'Carroll RE, O'Connor RC.** Cortisol levels and suicidal behavior: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63:370-9.
77. **Olié E, Ding Y, Le Bars E, et al.** Processing of decision-making and social threat in patients with history of suicidal attempt: a neuroimaging replication study. *Psychiatry Res* 2015; 234(3):369-77.
78. **Goldstein DS, Kopin IJ.** Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr Regul* 2008; 42(4):111-9.
79. **Tanaka M, Yoshida M, Emoto H, Ishii H.** Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *Eur J Pharmacol* 2000; 405(1-3):397-406.
80. **Young EA, Abelson JL, Cameron OG.** Interaction of brain noradrenergic system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in man. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30(8):807-14.
81. **Pérez-Ortiz JM, García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Giner S, Manzanares J.** Gene and protein alterations of FKBP5 and glucocorticoid receptor in the amygdala of suicide victims. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(8):1251-8.
82. **Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sótónyi P, Palkovits M.** 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res* 1993; 614(1-2):37-44.
83. **Mitra R, Jadhav S, McEwen BS, Vyas A, Chattarji S.** Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(26):9371-6.
84. **Radley JJ, Rocher AB, Miller M, et al.** Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2006; 16(3):313-20.
85. **Liston C, McEwen BS, Casey BJ.** Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(3):912-7.
86. **Arnsten AFT.** Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(6):410-22.
87. **Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM.** Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995; 15:1768-77.
88. **Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek BA, Riva MA.** Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Mol Psychiatry* 2002; 7(6):609-16.
89. **Dwivedi Y.** Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5:443-9.
90. **Sarchiapone M, Carli V, Roy A, et al.** Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology* 2008; 57(3):139-45.
91. **Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Lirng JF, Yang YM.** The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging* 2006; 27(12):1834-7.
92. **Iga J, Ueno S, Yamauchi K, et al.** The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is asso-

- ciated with psychotic feature and suicidal behavior in Japanese major depressive patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B(8):1003-6.
93. **Beck AT, Brown G, Berchick RJ, Stewart BL, Steer RA.** Relationship between hopelessness and ultimate suicide: a replication with psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1990; 147(2):190-5.
 94. **Cohen S, Lavelle J, Rich CL, Bromet E.** Rates and correlates of suicide attempts in first-admission psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90(3):167-71.
 95. **Hall RC, Platt DE, Hall RC.** Suicide risk assessment: a review of risk factors for suicide in 100 patients who made severe suicide attempts. Evaluation of suicide risk in a time of managed care. *Psychosomatics* 1999; 40(1):18-27.
 96. **Kaslow N, Thompson M, Meadows L, et al.** Risk factors for suicide attempts among African American women. *Depress Anxiety* 2000; 12(1):13-20.
 97. **Suominen KH, Isometsä ET, Henriksson MM, Ostamo AI, Lönnqvist JK.** Suicide attempts and personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102(2):118-25.
 98. **Beck AT, Steer RA, Kovacs M, Garrison B.** Hopelessness and eventual suicide: a 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. *Am J Psychiatry* 1985; 142(5):559-63.
 99. **Gardner DL, Cowdry RW.** Suicidal and parasuicidal behavior in borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1985; 8(2):389-403.
 100. **Cowdry RW, Gardner DL.** Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(2):111-9.
 101. **Fine MA, Sansone RA.** Dilemmas in the management of suicidal behavior in individuals with borderline personality disorder. *Am J Psychother* 1990; 44(2):160-71.
 102. **Neutel CI, Patten SB.** Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann Epidemiol* 1997; 7(8):568-74.
 103. **Jonas JM, Hearnson AE Jr.** Alprazolam and suicidal ideation: a meta-analysis of controlled trials in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(3):208-11.
 104. **Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D, et al.** Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs-A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2016; 50(6):520-33.
 105. **Baldessarini RJ.** Drugs and the treatment of psychiatric disorders: antidepressant and anti-anxiety agents. In: Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. McGraw-Hill; 2001, pp. 485-520.
 106. **Stone M, Laughren T, Jones ML, et al.** Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009; 339:b2880.
 107. **Jick H, Ulcickas M, Dean A.** Comparison of frequencies of suicidal tendencies among patients receiving fluoxetine, lofepramine, mianserin, or trazodone. *Pharmacotherapy* 1992; 12(6):451-4.
 108. **Khan A, Warner HA, Brown WA.** Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(4):311-7.
 109. **Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BPR, Broekmans AW.** Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8):1271-5.

- 110. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J.** Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(12):1358-67.
- 111. Grunebaum MF, Ellis SP, Li S, Oquendo MA, Mann JJ.** Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(11):1456-62.
- 112. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J.** Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ* 2015; 350:h517.
- 113. Cattell H.** Suicide in the elderly. *Advances in Psychiatric Treatment* 2000; 6:102-8.
- 114. Richard-Devantoy S, Turecki G, Jollant F.** Neurobiology of elderly suicide. *Arch Suicide Res* 2016; 20(3):291-313.
- 115. Jann MW.** Diagnosis and treatment of bipolar disorders in adults: a review of the evidence on pharmacologic treatments. *Am Health Drug Benefits* 2014; 7(9):489-99.
- 116. Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, Shan-nak K, Hornykeiwicz O.** Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994; 35(2):121-7.
- 117. Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, et al.** Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(1):23-9.
- 118. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, et al.** The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2003; 2(3):136-46.
- 119. Larmande P, Palisson E, Saikali I, Maillot F.** Disappearance of akinesia in Parkinson disease during a manic attack. *Rev Neurol* 1993; 149(10):557-8.
- 120. Engmann B.** Case report: bipolar affective disorder and Parkinson's disease. *Case Rep Med* 2011, Article ID 154165 (<<http://dx.doi.org/10.1155/2011/154165>>).
- 121. Young LT, Li PP, Kish SJ et al.** Cerebral cortex Gs alpha protein levels and forskolin-stimulated cyclic AMP formation are increased in bipolar affective disorder. *J Neurochem* 1993; 61(3):890-8.
- 122. Manji HK, Moore GJ, Chen G.** Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 9):82-96.
- 123. Manji HK, Moore GJ, Chen G.** Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 1999; 46(7):929-40.
- 124. Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Gutkind JS, Manji HK, Chen G.** The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001; 276(34):31674-83.
- 125. Drevets WC.** Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8):813-29.
- 126. Gvion Y, Apter A.** Suicide and suicidal behavior. *Public Health Reviews* 2012; 34(1):1-20.