

# *La depresión con ideas suicidas presenta disfunciones corticales prefrontales que favorecen significativamente el intento suicida\**

Conferencia

## **Resumen**

Se realiza una revisión de estudios de resonancia magnética integral y funcional, así como estudios bioquímicos en pacientes con y sin ideas suicidas. Estos estudios en pacientes con alto riesgo de suicidio presentan una disminución de volúmenes corticales en la corteza prefrontal dorso y ventrolateral. Lo importante de estos estudios es que resultan de la comparación con pacientes deprimidos con bajo riesgo de suicidio. Los estudios de resonancia magnética funcional mostraron una hipofuncionalidad del lóbulo prefrontal en los pacientes depresivos con ideas suicidas severas, que se observa como una disminución del flujo sanguíneo cerebral en las áreas lateral y ventral. Se observa una disminución del metabolismo de serotonina, en clara relación con la severidad de las ideas de muerte, también con un foco en la región lateroventral prefrontal. Dado que las funciones de la corteza prefrontal afirman al individuo en su perspectiva vital, disfunciones como las descritas debilitan la coordinación y organización del apego a la vida, quedando, por el contrario, la posibilidad de la búsqueda de la muerte. Se concluye que los pacientes depresivos con ideas suicidas tienen una alta vulnerabilidad para el intento de suicidio por la afectación de las zonas prefrontales.

## **Palabras clave**

suicidio  
ideas suicidas  
corteza prefrontal  
neurotransmisores  
imagenología estructural y funcional

## **Summary**

A review of functional integral magnetic resonance and biochemical data from patients with and without suicidal ideation is presented. Patients with high suicidal risk show a decrease in cortical volume in ventrolateral and dorsal prefrontal cortex. These studies are compared to those of depressed patients with low suicidal risk. Functional magnetic resonance in depressed patients with severe suicidal ideation show an hypo functional prefrontal lobe, seen as a decrease in blood flow in lateral and ventral areas. There is a decrease in serotonin metabolism, clearly related to the severity of suicidal ideation, also in ventrolateral prefrontal cortex. As prefrontal cortex functions enhance vital perspectives, such dysfunctions weaken coordination and organization of attachment to life, making search for death a possibility. Authors conclude that depressed patients with suicidal ideation have a high vulnerability for suicidal intent due to changes in prefrontal areas.

## **Keywords**

suicide  
suicidal ideation  
prefrontal cortex  
neurotransmitters  
functional and structural imaging

## **Autor**

### **Federico Dajas**

Médico psiquiatra. Investigador emérito. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

Correspondencia:  
fdajas@gmail.com

\* Conferencia dictada el 11 de mayo de 2022 en el Simposio Miradas sobre el suicidio, en el Hospital Policial, en Montevideo.

## Introducción

El suicidio es un importante problema de salud con prácticamente 1 millón de muertes a nivel global por año.<sup>1</sup> Uruguay no es ajeno al problema, con cifras anuales elevadas que se han mantenido y aumentado en por lo menos los últimos 20 años, a pesar de intentos de prevención.

La incomprendibilidad de la búsqueda voluntaria de la muerte es intuitivamente contraria al apego a la vida y al instinto de autoconservación, que nos lleva a sostener la vida aun en condiciones complejas como enfermedades graves.

Si bien se reconocen influencias familiares y genéticas, estrés infantil o el consumo de drogas, entre otras causas predisponentes para el suicidio, no todos los individuos que han sufrido esas circunstancias buscan voluntariamente la muerte.

Si las condiciones sociofamiliares ambientales deficitarias, incluso muy severas, no conducen necesariamente a la búsqueda de la muerte, para ello sería necesario que estas se den en un individuo vulnerable no solo desde el punto de vista psicosocial, sino también de su funcionamiento cerebral.

La descripción de esta predisposición puede tener enorme importancia desde el punto de vista de la prevención. En una revisión anterior<sup>2</sup> ya respondimos parcialmente esta pregunta, aunque ahora analizaremos la neurobiología en forma más puntual.

## Los datos estructurales y funcionales

El desarrollo de las técnicas de imagenología permite hoy una visión integrada del cerebro en funcionamiento y, analizadas en conjunto con los estudios *post mortem*, pueden identificar disfunciones cerebrales cuya comprensión permita abordar la prevención del suicidio.

Los diagnósticos de depresión y suicidio están estrechamente relacionados, desde que el suicidio es un ítem diagnóstico de la depresión mayor y se considera que la depresión severa puede llevar al suicidio, sobre todo en una población anciana.<sup>3</sup>

Los estudios de resonancia magnética muestran que pacientes con ideación suicida severa presentan una disminución de volúmenes en la corteza prefrontal dorso y ventrolateral (DLPC y VLPC), a lo que se agrega una alteración fronto-estriatal.<sup>4,5</sup> (Figura 1).

Figura 1

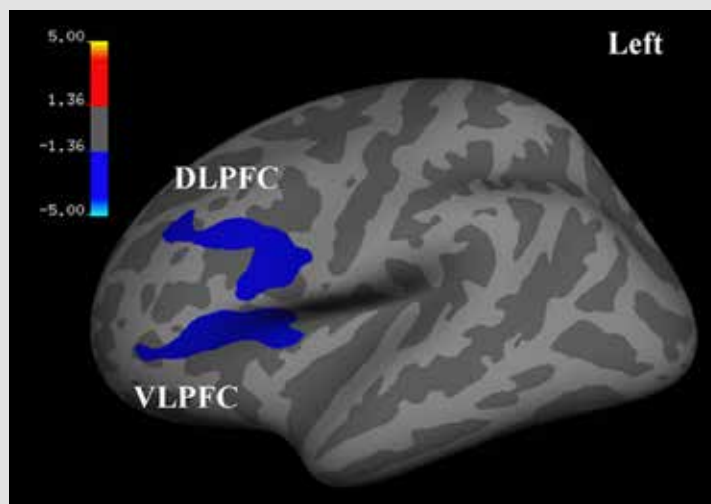


Imagen cerebral resultado de la resonancia magnética con la ubicación de las alteraciones prefrontales en DLPC y VLPC. (Tomado de Wagner *et al.*, 2012).

Lo importante de estos estudios es que resultan de la comparación con pacientes deprimidos con bajo riesgo de suicidio. Estos resultados apoyarían además la noción de que la vulnerabilidad neurobiológica para el comportamiento suicida puede ser interpretada como una entidad nosológica separada de la depresión en sí.<sup>5</sup> Pacientes con bajo riesgo mostraron alteraciones (hiperdensidades) en los ganglios basales.<sup>6</sup>

A estas alteraciones estructurales se han agregado los estudios de resonancia magnética funcional, que permiten medir el metabolismo en áreas del cerebro. Un trabajo realizado por Oquendo *et al.*<sup>7</sup> mostró que existe una hipofuncionalidad del lóbulo prefrontal en los pacientes depresivos con ideas suicidas severas, que se observa como una disminución del flujo sanguíneo cerebral en las áreas lateral y ventral.

Los desarrollos de la resonancia magnética funcional permiten analizar también conexiones entre núcleos, más allá de las regiones con disfunciones. Estos estudios han mostrado alteraciones de la conectividad córtico(frontal)-subcortical en pacientes deprimidos con intento suicida.<sup>8</sup>

## Los neurotransmisores

Además de alteraciones estructurales y funcionales, los pacientes con intento de autoeliminación (IAE) presentan alteraciones bioquímicas manifiestas por cambios en los neurotransmisores, principalmente la serotonina. En un trabajo pionero de los años setenta, Marie Asberg<sup>9</sup> describió niveles bajos del metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en líquido cefalorraquídeo de IAE. Lo importante fue demostrar que estos niveles eran más bajos cuanto más violento era el intento.

Trabajos posteriores confirmaron este hallazgo, estimando, por ejemplo, los niveles de serotonina a través del estudio de su enzima de síntesis, la tiroxina hidroxilasa, determi-

nando con métodos de PET la actividad de  $\alpha$ -[11C]Methyl-L-tryptophan.<sup>10</sup> Encontraron que la actividad enzimática estaba disminuida en forma inversa a la severidad del intento. Más baja cuanto más severo era el IAE, tal cual se muestra en el recuadro de la figura 2. Nuevamente, estos cambios eran más manifiestos en la zona basal y lateral de la corteza prefrontal. El trabajo de Oquendo<sup>7</sup> ya citado muestra que una disfunción prefrontal serotoninérgica acompaña la hipofuncionalidad. En forma interesante, una investigación mostró resultados «inversos»: existiría un área cortical prefrontal más densa (L.RMFG, figura 3) en pacientes con IAE de muy baja letalidad.<sup>11</sup>

Confirmando estos resultados, ahora con técnicas de autorradiografía en estudios *post mortem*, Arango *et al.*<sup>12</sup> describieron un aumento del receptor 5 HT1A (postsináptico) en pacientes suicidas, particularmente en el área lateral ventral del lóbulo frontal. Estudios con PET confirmaron estos hallazgos.<sup>13</sup>

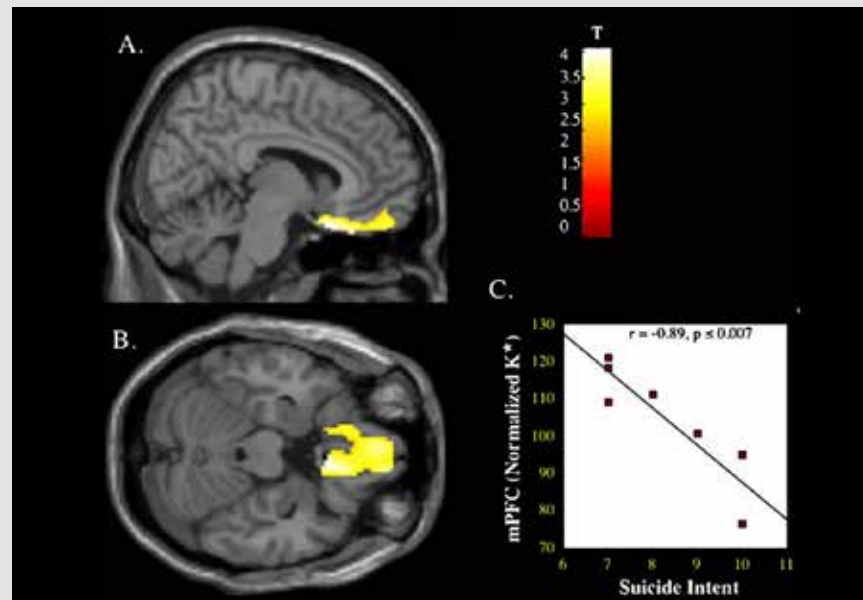
En suma, múltiples evidencias confirman la existencia de una disminución del metabolismo de serotonina, en clara relación con la severidad del IAE, con un foco en la región lateroventral prefrontal. Sería la correspondencia bioquímica de los hallazgos imagenológicos descritos previamente.

Esto nos lleva a preguntarnos cuál puede ser el rol de esta disfunción prefrontal en la conducta suicida.

## El rol del lóbulo prefrontal y la corteza prefrontal

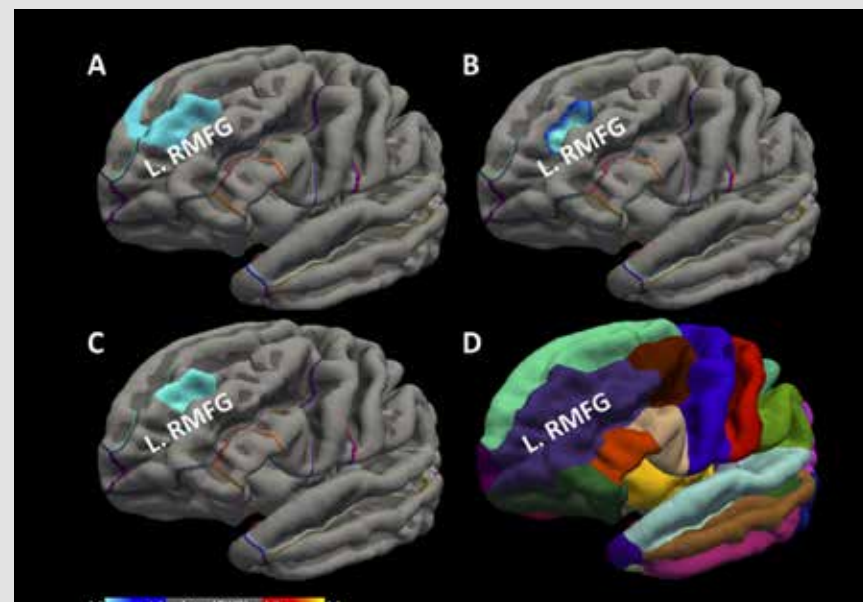
El lóbulo prefrontal es una característica evolutiva del *homo sapiens* en relación con sus ancestros. Cambios estructurales (mayor densidad de dendritas, de mayor tamaño, entre otros desarrollos), que aparecieron en un tiempo evolutivamente cercano (unos 100.000 años), fueron la base para la aparición de una suma de funciones que caracterizan lo humano. (Figura 4).

Figura 2



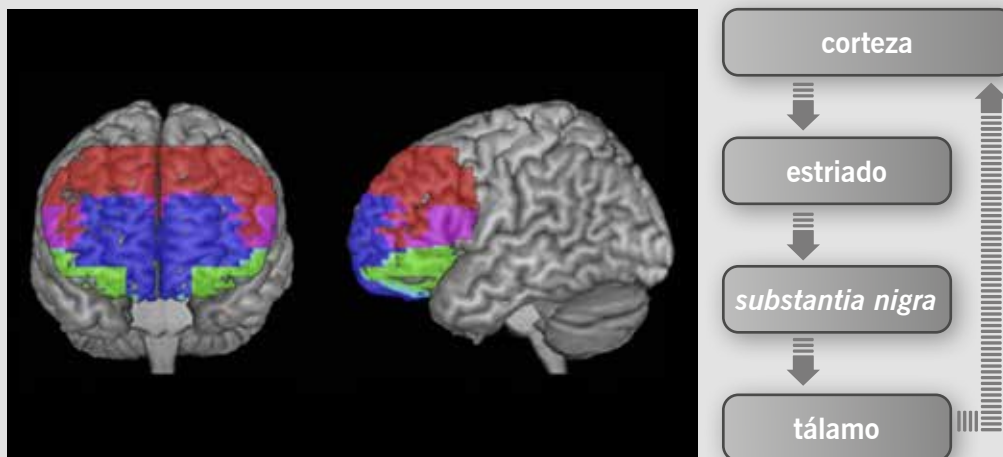
Estudio de la enzima de síntesis de serotonina con 11 metil hidroxil triptofano y PET. Se muestran los resultados (menor actividad) de PET en zona prefrontal lateral y basal (izquierda de la figura) y en recuadro, la actividad de la enzima en relación con la severidad del IAE (coordinadas, niveles de actividad de la enzima; ordenadas, severidad del intento). (Tomado de Leyton *et al.*<sup>10</sup>)

Figura 3



Área de mayor densidad cortical en corteza prefrontal (L.RMFG) en pacientes con IAE de muy baja letalidad. (Tomado de Bajaj *et al.*<sup>11</sup>).

Figura 4



Esquema del cerebro y el lóbulo prefrontal en color. Se divide en tres regiones: corteza prefrontal dorso-lateral (CPFDL, color rojo-violeta), corteza prefrontal medial (CPFM, color azul) y corteza orbitofrontal (COF, color verde). A la derecha, esquema general del conexionado córtico-subcortical de cada una de las regiones, que incluyen el estriado, la *substantia nigra* y el tálamo, con un regreso subcortico-frontal a través del tálamo. La disfunción cortical altera el conexionado cortico-subcortical, con, por ejemplo, la imposibilidad de atribuir aspectos placenteros a comportamientos presentes y futuros a partir de la disfunción que incluye las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra*.

En acuerdo con su origen y función evolutiva, la corteza prefrontal ayuda a determinar y lograr objetivos. Por ello se vincula a la atención, la predicción de las consecuencias de las acciones, el control del impulso, el manejo de las reacciones emotivas y en general, las acciones complejas básicas de la cognición, la emoción y la conducta humanas.<sup>14</sup>

Tiene una función ejecutiva en controlar comportamientos de recompensa y castigo relacionados con lo emocional y la toma de decisiones en este sentido. Estas funciones tan amplias y vitales para el individuo explican que el lóbulo prefrontal se afecte en varias enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia<sup>15</sup> afectando regiones diferentes a las que describimos en las ideas suicidas.

Particularmente, y en relación con la región orbitofrontal, que hemos descrito como disfuncional en la ideación suicida, su lesión en pacientes neurológicos dificulta la capacidad para formar estrategias y/o tomar decisiones, así

como una dificultad para anticipar, planificar, y crear expectativas, con una disminución de la flexibilidad conductual.<sup>16, 17</sup>

Dado que con estas funciones la corteza prefrontal afirma al individuo en su perspectiva vital, disfunciones corticales prefrontales como las descritas debilitan o incluso bloquean la coordinación y organización normal del impulso y apego a la vida, quedando la alternativa del impulso suicida. La rigidez cognitiva y la imposibilidad de proyectar recompensa a futuro dan lugar a la desesperanza, con ideas del tipo «no hay nada que yo pueda hacer», «para qué intentarlo si sé que no saldrá bien», «esto es por mi culpa», «seguro que algo estoy haciendo mal». La desesperanza es la visión sesgada de que nada bueno nos va a ocurrir y es la contraparte clínica de las dificultades de procesamiento de la información generada por las disfunciones descritas. En este contexto o por una circunstancia agregada como un evento social negativo o un aumento

del estrés psicosocial se desencadena el acto suicida. Sobre esto último es importante destacar la alta sensibilidad al estrés que pueden mostrar los pacientes deprimidos con ideas suicidas. Es reconocido que los déficits tempranos sociofamiliares y el abuso temprano infantil producen cambios epigenéticos que producen una alta sensibilidad al estrés que puede durar de por vida y aun transmitirse a las siguientes generaciones,<sup>2</sup> aumentando la vulnerabilidad frente a eventos estresantes aparentemente banales.

Además de los estudios imagenológicos y funcionales que analizamos previamente, también se han realizado estudios para confirmar la relación de aspectos neuropsicológicos con la severidad de las ideas suicidas.

Así, un estudio de Keilp *et al.*<sup>18</sup> reveló que los pacientes depresivos con ideas suicidas eran más pobres en funciones ejecutivas que una población general. Los autores entienden que los aspectos más deficitarios en las funciones neuropsicológicas de razonamiento general, atención y memoria observados, independientemente de la depresión mayor, al corresponderse con los hallazgos neurobiológicos muestran la alta vulnerabilidad de estos pacientes, en situación de riesgo para un intento de autoeliminación.

## Conclusiones

En suma, existen firmes evidencias imagenológicas, anatómicas y bioquímicas de una alteración cortical prefrontal, independiente de la depresión mayor, en individuos con ideación suicida. Por eso los pacientes depresivos con ideas suicidas están en una situación de gran vulnerabilidad para el suicidio al debilitarse el apego a la vida. En el contexto de una historia deficitaria familiar-social se puede desencadenar el intento bajo condiciones particulares como un evento vital o un episodio de estrés.

Dado que existen hipótesis de que estas alteraciones frontales son fenotípicas, es importante no considerar banal ningún intento de autoeliminación, proceder a cortar el

vínculo social-familiar estresante y comenzar medicación ansiolítica y antidepressiva en forma inmediata.

La eventualidad de la naturaleza fenotípica de las alteraciones observadas exige un seguimiento crónico de los pacientes que han presentado ideas suicidas.

## Agradecimientos

Se agradece especialmente la lectura crítica del manuscrito por la Dra. Pilar Bailador y las valiosas sugerencias aportadas.

## Referencias bibliográficas

1. **Bachmann S.** Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7):1425. doi: 10.3390/ijerph15071425
2. **Dajas F.** Psicobiología del suicidio y las ideas suicidas. *Rev Psiquiatr Urug.* 2016; 80(2):83-110. [Consulta: set. 2022]. Disponible en: [http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2017/01/02\\_REVI\\_01.pdf](http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2017/01/02_REVI_01.pdf)
3. **Sachs-Ericsson N, Hames JL, Joiner TE, Corsentino E, Rushing NC, Palmer E, et al.** Differences between suicide attempters and nonattempters in depressed older patients: depression severity, white-matter lesions, and cognitive functioning. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(1):75-85. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.063
4. **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. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.026
5. **Wagner G, Schultz CC, Koch K, Schachtzabel C, Sauer H, Schlösser RG.** Prefrontal cortical thickness in depressed patients with high-risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res.*

- 2012;46(11):1449-55. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.07.013
6. **Ahearn EP, Jamison KR, Steffens DC, Cassidy F, Provenzale JM, Lehman A, et al.** MRI correlates of suicide attempt history in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2001;50(4):266-70. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01098-8
  7. **Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, Campbell C, Keilp J, Brodsky B, et al.** Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):14-22. doi: 10.1001/archpsyc.60.1.14
  8. **Liao W, Li J, Duan X, Cui Q, Chen H, Chen H.** Static and dynamic connectomics differentiate between depressed patients with and without suicidal ideation. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(10):4105-18. doi: 10.1002/hbm.24235
  9. **Asberg M, Träskman L, Thorén P.** 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(10):1193-7. doi: 10.1001/archpsyc.1976.01770100055005
  10. **Leyton M, Paquette V, Gravel P, Rosa-Neto P, Weston F, Diksic M, 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. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.09.006
  11. **Bajaj S, Raikes AC, Smith R, Vanuk JR, Killgore WD.** The role of prefrontal cortical surface area and volume in pre-clinical suicidal ideation in a non-clinical sample. *Front Psychiatry*. 2019;10:445. doi: 10.3389/fpsy.2019.00445
  12. **Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ.** Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res*. 1995;688(1-2):121-33. doi: 10.1016/0006-8993(95)00523-s
  13. **Sullivan GM, Oquendo MA, Milak M, Miller JM, Burke A, Ogden RT, et al.** Positron emission tomography quantification of serotonin(1A) receptor binding in suicide attempters with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):169-78. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2014.2406
  14. **Duncan J.** An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(11):820-9. doi: 10.1038/35097575
  15. **Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, et al.** Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*. 2000;10(11):1078-92. doi: 10.1093/cercor/10.11.1078
  16. **Rolls ET.** The orbitofrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996;351(1346):1433-44. doi: 10.1098/rstb.1996.0128
  17. **Rolls ET, Cheng W, Feng J.** The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression. *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa196. doi: 10.1093/braincomms/fcaa196
  18. **Keilp JG, Sackeim HA, Brodsky BS, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ.** Neuropsychological dysfunction in depressed suicide attempters. *Am J Psychiatry*. 2001;158(5):735-41. doi: 10.1176/appi.ajp.158.5.735