

## Neurobiología del suicidio

IVÁN ALDAVERO MUÑOZ<sup>1</sup>

*Universidad de Salamanca*  
ivan.aldavero@gmail.com

### RESUMEN

El suicidio representa un gran problema de salud pública a escala mundial. En este trabajo se analizan, resumen y exponen una colección de artículos que abordan el comportamiento suicida desde diferentes líneas de investigación neurobiológica. La problemática relativa al suicidio tiene un gran número de frentes abiertos debido a su complejidad, al número de mecanismos fisiológicos implicados y su posible etiología. Para reducir la cifra de muertes debidas a esta causa es necesario reforzar la investigación al respecto, así como de otras enfermedades mentales asociadas, para lograr comprender sus mecanismos fisiológicos subyacentes y tener como objetivo el diseño de sistemas de prevención y de tratamiento eficaces que puedan ser aplicados en la sociedad con rapidez, seguridad y eficacia.

*Palabras clave:* Neurobiología, cerebro suicida, ideas suicidas, intento de suicidio.

### SUMMARY

The suicide represents a major public health problem on a worldwide scale. In this work a collection of articles that approach to the suicidal behavior from different lines of investigation are analyzed, summarized and presented. Problematic related to suicide has a great number of foreheads opened due to its complexity, the number of physiological mechanisms implied and its varied possible etiology. To reduce the number of deaths caused by this reason is necessary to reinforce the investigation in the matter, as well as of related mental illnesses, to manage to understand its physiological underlying mechanisms and to

<sup>1</sup> Iván ALDAVERO MUÑOZ es estudiante de cuarto de Grado en Biología en la Universidad de Salamanca.

take as an aim the design of effective systems of prevention and treatment that could be applied in possible patients.

*Key words:* Neurobiology, suicidal brain, suicide ideation, suicidal attempt.

## 1. INTRODUCCIÓN. LA EPIDEMIA SILENCIOSA

El suicidio es un grave problema de salud pública al que no se le está prestando la suficiente atención. Las muertes por suicidio en el mundo corresponden a una cada cuarenta segundos<sup>2</sup>. Suicidarse implica, por definición, quitarse la vida de forma voluntaria. Pero ¿por qué una persona decide quitarse la vida en determinadas condiciones y otra persona no toma esta decisión en unas condiciones aparentemente similares?

Existen una serie de desafíos y obstáculos en la sociedad que deben ser superados para poder establecer planes de prevención y hacer frente al problema. El más apremiante de ellos es la falta de sensibilización del gran público como un problema principal de salud, así como el estigma y tabú que arrastran no solo el suicidio, sino cualquier enfermedad mental, que disuade a muchas personas de pedir la ayuda que necesitan.

En 1986, la OMS definió suicidio como: “Un acto con resultado letal, deliberadamente iniciado y realizado por el sujeto, sabiendo o esperando su resultado letal y a través del cual pretende obtener los cambios deseados”. Hoy día, el suicidio es considerado como un continuum con una gradación creciente cuyo punto de partida podría ser la aparición de las primeras ideas suicidas, pasando por alteraciones en la conducta y cuyo fin sería la consumación del suicidio.

Algunos autores establecen una diferenciación entre suicidio y otros comportamientos que engloban dentro de otro término denominado parasuicidio. En el suicidio de forma estricta, sólo son considerados los casos en los que el individuo ha fallecido de forma voluntaria y propiciando su propia muerte. En el caso del parasuicidio se engloban fenómenos derivados, como los intentos suicidas sin éxito y los pensamientos suicidas e ideación del *modus operandi*. En la mayoría de estudios se trata de simplificar la conducta suicida en la medida de lo posible y aunarla de tal forma que el comportamiento suicida se considere como un todo. Sin embargo existe un amplio debate fomentado por las discrepancias en los resultados de los estudios en función de las cohortes utilizadas, que pueden estar compuestas

2 Organización Mundial de la Salud (OMS) ([www.who.com](http://www.who.com)) (Consultado desde febrero a junio de 2018)

por suicidas que han conseguido su objetivo, por aquellos que tienen ideas suicidas y no las han llegado a poner en práctica o han fracasado en el intento o por una gama intermedia de situaciones que dificulta el análisis de los resultados y su comparación. También es objeto de debate la inclusión, o no, en este fenómeno, de otras manifestaciones nocivas para el individuo, como comportamientos autolesivos cuyo objeto no es el suicidio.

A nivel jurídico, el suicidio no es una práctica penada por el Código Penal, pero sí lo está la inducción al suicidio (Art.) 143.1 y 2 y la cooperación al suicidio, incluso por razones humanitarias, es decir, “el que causare o cooperare activamente con actos necesarios y directos a la muerte de otro por la petición expresa, seria e inequívoca de éste, en el caso de que la víctima sufriera una enfermedad grave que conduciría necesariamente a su muerte, o que produjera graves padecimientos y difíciles de soportar”.

Los problemas de tipo jurídico más frecuentes derivados de lo anterior son la gran cantidad de demandas judiciales en psiquiatría por mala práctica, alegando una falta de previsión y prevención del comportamiento suicida del paciente, así como los conflictos generados dentro de la responsabilidad profesional en el ámbito sanitario.

El suicidio no está reconocido como una enfermedad psiquiátrica por el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5<sup>3</sup>) publicado por la American Psychiatric Association (APA), que es el referente de la salud mental mundial. Este manual considera las ideas suicidas como un síntoma subyacente a otras enfermedades mentales como el trastorno bipolar, tanto en sus facetas depresivas como maníacas; en el trastorno de la personalidad múltiple; y especialmente en el trastorno depresivo mayor (MDD, de sus siglas en inglés). Sin embargo, un gran número de autores proponen el desorden del comportamiento suicida como un diagnóstico particular, con sus propios criterios, factores de riesgo y estrategias de prevención, tal y como se sugiere en el DSM-5.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

Anualmente mueren cerca de 800.000 personas por suicidio según la OMS. La incidencia anual, sólo en España, es de 3.500 personas al año y esta cifra tiende ligeramente al alza (INE<sup>4</sup>). Este dato la convierte en la principal causa de defuncio-

3 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edición. American Psychiatric Publishing, (2013).

4 Instituto Nacional de Estadística (<http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>) (Consulta de mayo a junio de 2018).

nes en el rango tipificado por el INE como “Causas externas de mortalidad” o no naturales, que en el 2015 supusieron un 3,6% de las defunciones totales.

A la hora de valorar estos datos, se debe tener en cuenta que por cada suicidio, hay muchas más tentativas de suicidio cada año. De nuevo, según la OMS, y entre la población en general, un intento de suicidio no consumado es el factor individual de riesgo más importante y la cifra de intentos de suicidio se estima 20 veces superior a la cifra de suicidios consumados. Y los datos pueden resultar aún más preocupantes si reparamos en la imperfección de las estadísticas, incluso en los países donde son consideradas más fiables, debido a la existencia de casos que pueden llevar a duda sobre la causa de muerte, como intencionalidad en accidentes de tráfico u otros métodos que traten de ocultar la motivación suicida y queden supuestamente identificados como accidentes fortuitos.

Si comparamos los datos anteriores con otras estadísticas de mortalidad para tratar de establecer un contexto, en 2016 y según los datos del INE, de un total de 410.611 defunciones, hubo 112.939 muertes debidas a tumores, 7033 muertes por enfermedades infecciosas y parasitarias, 1.890 muertes por accidente de tráfico.

Buceando en las estadísticas, un apunte aparece con prontitud. Del total de 3569 fallecidos por suicidio en 2016, 2.662 fueron hombres, un 75% del total. Esta proporción se mantiene en la gran mayoría de países, de donde podemos excluir a China e India, cuyos valores en tasa de suicidio son parejos entre hombres y mujeres. Esto nos plantea una duda bastante obvia ¿a qué se debe este desequilibrio entre géneros?

Otro apunte de gran importancia señala que el suicidio, aunque se puede cometer a cualquier edad, es la segunda causa principal de defunción en el grupo etario de 15 a 29 años en el mudo. En otros países las defunciones por esta causa también se sitúan muy altas en este ranking para el rango de edad superior a 70 años<sup>2</sup>.

El factor económico y el poder adquisitivo de cada individuo también juegan un papel importante a la hora de cometer suicidio y en la elección del método empleado. Las tasas de suicidio no solo son altas en países desarrollados con un alto PIB (producto interior bruto), sino que en 2015, el 78% de todos los suicidios se produjeron en países cuyo salario medio es bajo y mediano. Concordantemente, la tasa de suicidio es más alta en la población que vive en el entorno rural frente al urbano, dado que influyen de forma marcada factores tales como la educación o las costumbres.

En cuanto a los métodos más utilizados en todo el mundo para llevar a cabo el acto suicida destacan, y en el siguiente orden, los siguientes: la ingestión de venenos (casi un 30% del total), el ahorcamiento y las armas de fuego. La elección del método está influida por factores culturales, la disponibilidad y la gravedad del

intento; aunque la utilización de un método que no haya demostrado ser mortal no implica menos gravedad en el intento de suicidio.



Figura 1: Estadísticas de suicidio en España por año.  
Fuente: Instituto Nacional de Estadística.



Figura 2: Estadísticas de suicidio en España por géneros.  
Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

### 3. ETIOLOGÍA

Pese a que las conductas suicidas tienen una gran complejidad debido a la interacción de todas las posibles causas, la principal causa de suicidio es la depresión. En cuanto a la relación entre el suicidio y estados depresivos, y aunque solo un 50% de los individuos que han muerto por suicidio encajan en un perfil correspondiente con un trastorno depresivo mayor (MDD), casi todos los individuos suicidas presentan algún tipo de estado relacionado con la depresión<sup>5</sup>. Cuando los síntomas

5 ARSENAULT-LAPIERRE, G., KIM, C., TURECKI, G., Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis; BMC Psychiatry, 4(1), 37 (2004).

de este estado alteran la capacidad de resolución de problemas y el juicio, se debe interpretar como un detonante de la crisis suicida.

Otras causas principales de suicidio y grupos de riesgo son los siguientes:

**Abuso crónico y agudo de sustancias:** Aproximadamente el 40% de los suicidas han mostrado síntomas de dependencia o uso excesivo de alcohol. Además, el 25% muestra un historial de dependencia o abuso de sustancias ilegales<sup>6</sup>. Este estudio muestra que un abuso de alcohol considerado como dependiente (de al menos 6 meses de prevalencia) incrementa el riesgo de suicidio en individuos con MDD y puede funcionar como factor pronóstico de un futuro intento de suicidio. En modelos animales, los experimentos concluyen que el uso de sustancias de forma crónica conduce al aumento de la impulsividad y la agresividad, fenotipos intermedios que pueden explicar la conducta suicida<sup>7</sup>.

**Trastornos psiquiátricos:** Aproximadamente un 90% de los individuos que mueren por suicidio cumplen los criterios para ser diagnosticados con algún tipo de trastorno psiquiátrico, al menos durante sus últimos 6 meses de vida<sup>5</sup>. Los estudios señalan que las conductas relacionadas con los trastornos de personalidad de tipo impulsivo y agresivo (grupo o cluster 2), las denominadas personalidades dramáticas, erráticas o excesivamente emocionales, pueden funcionar como factores pronóstico de intento de suicidio en individuos con MDD<sup>6</sup>. Según las previsiones del estudio ESEMeD (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders*) las expectativas son preocupantes en este aspecto. Un 14,7% de la población europea presentará un trastorno afectivo a lo largo de su vida (casi un 20% en el caso de España), el 14,5% un trastorno de ansiedad y un 5,2% un trastorno por abuso de alcohol<sup>8</sup>.

6 DUMAIS, A., LESAGE, A.D., ALDA, M., ROULEAU, G., DUMONT, M., CHAWKY, N., ... TURECKI, G. Risk factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *American Journal of Psychiatry*, 162(11), 2116-2124 (2005).

7 SCHOSSER, A. BUTLER, A. W., ISING, M., PERROUD, N., UHER, R., NG, M.Y., ... JONES, L. Genomewide association scan of suicidal thoughts and behaviour in major depression. *PLoS ONE*, 6(7), e20690 (2011).

8 LÓPEZ-IBOR, J.J., ALONSO, J., HARO, J.M. Estudio Europeo de la Epidemiología de los Trastornos Mentales (ESEMeD): aportaciones para la salud mental en España. *Actas españolas de Psiquiatría*, 35(Supl 2), 1-3 (2007).

<b>Grupo A</b> (T. de rareza o excentricidad)	<b>Grupo C</b> (T. de ansiedad o temor)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno paranoide de la personalidad</li> <li>• Trastorno esquizoide de la personalidad</li> <li>• Trastorno esquizotípico de la personalidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno de la personalidad por evitación</li> <li>• Trastorno de la personalidad por dependencia</li> <li>• Trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad</li> </ul>
<b>Grupo B</b> (T. dramáticos, emocionales o erráticos)	<b>Grupo D</b> (Otros trastornos de la personalidad)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno antisocial de la personalidad</li> <li>• Trastorno límite de la personalidad (Borderline)</li> <li>• Trastorno histriónico de la personalidad</li> <li>• Trastorno narcisista de la personalidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno de la personalidad no especificado</li> <li>• Cambio de personalidad debido a una enfermedad médica</li> </ul>

Figura 3: *Clasificación de los trastornos de personalidad.*

Fuente: Propia, datos a partir del DSM-5.

Abusos y malos tratos durante la infancia (ELA, Early-life adversity): Experiencias como el abuso sexual o físico durante la infancia o la negligencia de los cuidadores, entendida como el fallo a la hora de cubrir las necesidades básicas de un niño, bien de tipo físico, emocional, médico o educativo, es decir, un fallo en dotar a ese niño de un ambiente estable, seguro y positivo; está íntimamente relacionado con el riesgo de cometer suicidio durante su vida. Los datos nos muestran que entre un 10% y un 73% de los individuos que manifiestan comportamiento suicida han sufrido algún tipo de ELA<sup>9</sup>. Estas proporciones están altamente influidas por el sexo de la persona de la que han abusado, la identidad del abusador y su relación con el abusado y la frecuencia del abuso.

Factores socioeconómicos: Otros campos del conocimiento tratan de abordar el tema del suicidio desde esta perspectiva y vinculan factores riesgo ligados al suicidio o posibles causas desencadenantes de una crisis suicida a eventos propios de las comunidades como guerras, desastres naturales, la discriminación y sentido de aislamiento, crisis económicas...; y otros a nivel individual como el desempleo, los problemas de pareja, acoso, arresto reciente, problemas judiciales... y una larga lista cuyo objetivo excede el alcance de este trabajo<sup>2</sup>.

9 LOPEZ-CASTROMAN, J., JAUSSENT, I., BEZIAT, S., GENTY, C., OLIE, E., DE LEON-MARTINEZ, V., ... GUILLAUME, S. Suicidal phenotypes associated with family history of suicidal behavior and early traumatic experiences. *Journal of Affective Disorders*, 142(1-3), 193-199 (2012).

#### 4. ASPECTOS DEL CEREBRO SUICIDA

Para tratar de entender el suicidio primero debemos comprender que un evento suicida siempre está sujeto a la interacción de una serie de factores de riesgo. Estos pueden actuar de manera alejada al evento suicida, incrementando la predisposición a ese tipo de evento; y otros pueden actuar de manera próxima, precipitando la crisis suicida y consumación del suicidio. Cualquier persona es susceptible y tiene más o menos riesgo de suicidio. Sin embargo, estos riesgos pueden estar asociados a una serie de cambios en la fisiología o no. Cuando los cambios alteran la capacidad de resolución de problemas, el juicio y aparecen las primeras ideas suicidas se establece la diferencia entre personas sanas e individuos suicidas. A continuación, explicaremos los cambios mejor estudiados entre individuos suicidas y control.

##### 4.1. GENÉTICOS

Los datos genéticos epidemiológicos sugieren que determinadas variantes génicas aumentan la predisposición al comportamiento suicida<sup>10</sup> y que éste constituye una condición psiquiátrica propia e individual. El enfoque que se ha dado durante las dos últimas décadas en este tipo de estudios consiste en encontrar un gen candidato en una ruta implicada conocida y determinar si está de alguna manera alterado. Después de más de dos décadas de investigación en esta línea, parece bastante claro que no existe el “gen del suicidio”. Los estudios muestran que la arquitectura genética ligada al suicidio estaría constituida por múltiples genes con efectos pequeños y que presentan variantes que incrementan o reducen el riesgo de un suicidio<sup>7</sup>, es decir, nos enfrentamos a un proceso demasiado complejo y con una etiología tan heterogénea como para ser causado por la alteración de un solo gen o un grupo pequeño de ellos.

Las principales hipótesis sostienen que las vías de actuación de los efectos genéticos sobre el riesgo de suicidio son a través de fenotipos intermedios<sup>11</sup>, es decir, de variantes de otros trastornos como desórdenes de la personalidad o del trastorno explosivo intermitente, caracterizado por comportamientos impulsivos y agresivos<sup>12</sup>.

10 TURECKI, G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(12), 802 (2014).

11 TURECKI, G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *Journal of psychiatry and neuroscience* (2005).

12 BRENT, D.A., JOHNSON, B.A., PERPER, J., CONNOLLY, J., BRIDGE, J., BARTLE, S., RATHER, C. Personality disorder, personality traits, impulsive violence, and completed suicide in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(8), 1080-1086 (1994).



En los últimos años ha surgido un nuevo enfoque para tratar de determinar nuevos loci implicados de alguna manera en el comportamiento suicida. Se trata de estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association study*). Estos estudios comparan la totalidad del genoma de un número significativo de individuos y tienen como objetivo identificar en su asociación un fenómeno observable. Estos estudios prometen tener un gran potencial para el desarrollo de estudios futuros, revelando nuevas vías moleculares. Por ejemplo, ha surgido un problema de gran magnitud, la aparición de ideas suicidas en pacientes bajo tratamiento con antidepresivos contra MDD. Los estudios GWAS han identificado 14 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) presentes con una probabilidad del 91% en estos pacientes con tendencias suicidas, en comparación con el resto de pacientes con MDD que no han desarrollado estas tendencias<sup>13</sup>, lo que puede constituir un marcador genético bajo estas circunstancias específicas.

#### 4.1.1. *Historia familiar y predisposición genética*

La noción que sugiere que el comportamiento suicida se transmite a la descendencia no es un concepto reciente. Ya en 1790 en un libro titulado *A Full Enquiry Into The Subject Of Suicide*, su autor, Charles Moore, indica que el comportamiento suicida es propenso a manifestarse en sucesivas generaciones de la misma familia. Estudios genealógicos han demostrado un aumento del riesgo de suicidio en individuos con parientes que han muerto suicidándose. Los datos señalan que este aumento sería de entre 3 y 10 veces mayor en individuos con parientes suicidas que en individuos control<sup>14, 15</sup>.

En correlación con lo anterior, se ha estudiado de forma individual la relación entre la aparición de ideas suicidas en individuos con familiares que se han suicidado o intentado suicidar, y los resultados revelan un aumento del riesgo de entre 2,41

13 MENKE, A., DOMSCHKE, K., CZAMARA, D., KLENGEL, T., HENNINGS, J., LUCAE, S., ... BINDER, E.B. Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology* 37(3), 797 (2012).

14 BALDESSARINI, R.J., HENNEN, J. Genetics of suicide: an overview. *Harvard review of psychiatry*, 12(1), 1-13 (2004).

15 TIDEMALM, D., RUNESON, B., WAERN, M., FRISELL, T., CARLSTRÖM, E., LICHTENSTEIN, P., LÅNGSTRÖM, N. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychological medicine*, 41(12), 2527-2534 (2011).

y 5,1 veces más que los individuos control<sup>16, 17</sup>. Sin embargo, los mismos estudios señalan que la aparición de ideas suicidas y el parentesco con individuos que también hayan manifestado ideas suicidas no tienen una relación clara.

El principal problema en este campo es diferenciar de forma clara los comportamientos que se deban exclusivamente a un comportamiento suicida y no a otro tipo de trastornos psiquiátricos, dado que éstos también tienen un fuerte componente familiar y están claramente asociados con el suicidio. Pese a su complejidad y al solapamiento parcial entre suicidio y otras psicopatologías, existen estudios que defienden que no es posible explicar la transmisión del comportamiento suicida en las familias a través de la morbilidad de otros trastornos mentales<sup>18</sup>. Esta afirmación es corroborada por estudios familiares en pacientes con MDD que demuestran que la transmisión de comportamientos suicidas es independiente de la transmisión de otros trastornos psiquiátricos<sup>19</sup>.

Varios estudios en gemelos han probado que la predisposición al comportamiento suicida en familias donde se han dado casos de suicidio se debe, al menos en parte, a factores genéticos. Estos estudios estiman la heredabilidad e indican una mayor concordancia de este tipo de comportamiento en gemelos monocigóticos (24,1%) comparado con dicigóticos (2,8%)<sup>14, 15, 20</sup>.

Estudios de adopción muestran resultados que se corresponden con la hipótesis de la transmisión genética del riesgo de suicidio, señalando que los parientes biológicos, adoptados por otras familias, de individuos que se han suicidado tienen un ratio mayor de suicidio que otros individuos en adopción cuyos parientes biológicos han muerto por otras causas<sup>19</sup>. De forma paralela se ha demostrado que la descendencia de progenitores que se han suicidado tiene el mismo riesgo de cometer suicidio tanto si está en adopción como si no<sup>21</sup>. Podemos concluir, por tanto, dado

16 LIEB, R., BRONISCH, T., HOFER, M., SCHREIER, A. WITTCHEN, H.U. Maternal suicidality and risk of suicidality in offspring: findings from a community study. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1665–1671 (2005).

17 BLUM, R., SUDHINARASET, M., EMERSON, M.R. Youth at risk: suicidal thoughts and attempts in Vietnam, China, and Taiwan. *Journal of Adolescent Health*, 50(3), S37-S44 (2012).

18 MCGIRR, A., ALDA, M., SÉGUIN, M., CABOT, S., LESAGE, A., TURECKI, G. Familial aggregation of suicide explained by cluster B traits: a three-group family study of suicide controlling for major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(10), 1124-1134 (2009).

19 ERNST, C., MECHAWAR, N., TURECKI, G. Suicide neurobiology. *Progress in neurobiology*, 89(4), 315-333 (2009).

20 VORACEK, M., LOIBL, L.M. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 119(15-16), 463-475 (2007).

21 VON BORCZYKOWSKI, A., LINDBLAD, F., VINNERLJUNG, B., REINTJES, R., HJERN, A. Familial factors and suicide: an adoption study in a Swedish National Cohort. *Psychological medicine*, 41(4), 749–758 (2011).

que estos estudios restringen la influencia del medio, que la herencia genética juega un papel fundamental en la transmisión del suicidio.

¿Pero existe algún fenotipo de tipo conductual que nos permita explicar la transmisión familiar del suicidio? La transmisión del suicidio en familias puede ser parcialmente explicada por la transmisión de cualidades agresivas e impulsivas<sup>22</sup>. Los estudios muestran que la aparición de tendencias suicidas son más probables en familias con altas tasas de comportamiento agresivo que en familias con tasas bajas de este tipo de rasgos. Además, en comparación con individuos control, se ha demostrado que los parientes de individuos suicidas tienden a aumentar los niveles de impulsividad y agresividad, adquiriendo, de esta manera, mayor susceptibilidad al comportamiento suicida y siendo más propensos a este tipo de comportamientos<sup>18</sup>.

Otro fenotipo intermedio estudiado en la predisposición al suicidio son los trastornos de ánimo, y se ha comprobado que la descendencia de progenitores que padecen este tipo de trastornos y han intentado suicidarse es más propensa a intentarlo también ellos mismos, en comparación con la descendencia de padres con trastornos del ánimo que no se han intentado suicidar<sup>23,24</sup>.

#### 4.1.2. *Epigenética*

Los efectos epigenéticos se refieren a cambios heredables en el genoma que no afectan a la secuencia de nucleótidos o a cambios en los factores que lo regulan. Los procesos epigenéticos son esenciales en la diferenciación de tipos celulares y tejidos, así como durante la regulación de los procesos de desarrollo. Existen varios tipos de modificaciones epigenéticas tales como la acetilación de histonas, la fosforilación o la metilación. Esta última es la mejor estudiada en estudios psiquiátricos<sup>19</sup>. La metilación del ADN se refiere a la adición de un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) al carbono 5' de una base de citosina.

22 BRENT, D.A., BRIDGE, J., JOHNSON, B.A., CONNOLLY, J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Archives of general psychiatry*, 53(12), 1145-1152 (1996).

23 BRENT, D.A., OQUENDO, M., BIRMAHER, B., GREENHILL, L., KOLKO, D., STANLEY, B., ZELAZNY, J., BRODSKY, B., BRIDGE, J., ELLIS, S., SALAZAR, J.O., MANN, J.J. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood disordered suicide attempters. *Archives of general psychiatry*, 59(9), 801-807 (2002).

24 BRENT, D.A., OQUENDO, M., BIRMAHER, B., GREENHILL, L., KOLKO, D., STANLEY, B., ZELAZNY, J., BRODSKY, B., FIRINCIOGULLARI, S., ELLIS, S.P., MANN, J.J. Peripubertal suicide attempts in offspring of suicide attempters with siblings concordant for suicidal behavior. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), 1486-1493 (2003).

Este campo de estudio trata de explicar cómo las condiciones ambientales afectan al individuo y su aplicación al comportamiento suicida está todavía en sus primeros pasos. Sin embargo, son notables los estudios sobre sistemas fisiológicos relacionados con el suicidio que serán abordados desde otros puntos de vista más adelante. Por ejemplo, en modelos animales se ha estudiado la relación entre la variación en los cuidados maternos, como el aseado de la prole, y cambios en el comportamiento en el adulto. Se ha observado que un aumento de la estimulación táctil por parte de la madre se traduce en una respuesta al estrés amortiguada y un comportamiento temeroso reducido<sup>25</sup>, de forma que se ven afectados los sistemas de respuesta al estrés. En relación con lo anterior, se han observado resultados inversos en casos de comportamientos abusivos inducidos en ratas<sup>26</sup> y la inducción de estrés en edades tempranas en ratones<sup>27</sup>. Por lo tanto, los estudios animales corroboran que los procesos epigenéticos subyacentes a este tipo de tratos en edades tempranas tienen efectos sobre el individuo adulto.

Como desarrollaremos más adelante, también existen estudios que analizan la regulación epigenética de receptores de glucocorticoides en el hipocampo de individuos que se han suicidado y poseían un historial de abusos graves en la infancia<sup>28</sup>.

#### 4.2. MOLECULARES

Dado que los pensamientos suicidas y otros desórdenes cognitivos relacionados con la desesperación son característicos de los estados depresivos, se ha puesto gran énfasis en descubrir los cambios moleculares susceptibles a este tipo de estados. Cabe destacar que varios metabolitos han sido estudiados y descartados, como la dopamina o la norepinefrina, dado que no parecen presentar diferencias significativas entre individuos suicidas y control<sup>29</sup>. Los más representativos serán expuestos a continuación.

25 LIU, D., DIORIO, J., TANNENBAUM, B., CALDI, C., FRANCIS, D., FREEDMAN, A., SHARMA, S., PEARSON, D., PLOTSKY, P.M., MEANEY, M.J. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277, 1659-1662 (1997).

26 ROTH, T.L., LUBIN, F.D., FUNK, A.J., SWEATT, J.D. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biological psychiatry*, 65(9), 760-769 (2009).

27 MURGATROYD, C., PATCHEV, A.V., WU, Y., MICALÉ, V., BOCKMÜHL, Y., FISCHER, D., HOLSBOER, F., WOTJAK, C.T., ALMEIDA, O.F., SPENGLER, D. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*, 12, 1559-1566 (2009).

28 MCGOWAN, P.O., SASAKI, A., D'ALESSIO, A.C., DYMOV, S., LABONTÉ, B., SZYF, M., ... MEANEY, M. J. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 12(3), 342 (2009).

29 JOINER, T.E. JR., BROWN, J.S., WINGATE, L.R. The psychology and neurobiology of suicidal behavior. *Annual review of psychology*, 56, 287-314 (2005).

#### 4.2.1. *Neurotransmisores*

— Serotonina: El descenso de transmisión de serotonina conduce a estados depresivos y puede explicar, al menos parcialmente, el comportamiento suicida<sup>30</sup>. Los receptores de serotonina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), son el sistema neuromodulador mejor estudiado en casos de suicidio. Su posible relación con el suicidio y los estados depresivos surgió a partir de los beneficios clínicos de una serie de antidepresivos dirigidos a la neurotransmisión serotoninérgica y uno de los primeros estudios en relacionar serotonina y suicidio sugería que entre pacientes con depresión, aquellos con los niveles más bajos de un determinado metabolito de serotonina (5HIAA) en el fluido cerebrospinal, son más propensos al comportamiento suicida<sup>31</sup>.

La serotonina es sintetizada exclusivamente en los núcleos del rafe, en el mesencéfalo y la alteración de los núcleos del rafe dorsal y medial (DRN y MRN) es un hecho bien constatado en casos de comportamiento suicida<sup>32</sup>. Se ha comprobado la reducción de la actividad serotoninérgica en el DRN de individuos con MDD muertos por suicidio observando el aumento de la unión de un agonista selectivo ([3H]8-OH-DPAT) a los receptores 1A de serotonina<sup>33</sup>. Estos hallazgos se corresponden con el aumento observado en la expresión de la enzima sintetizadora de serotonina TPH2 en neuronas del DRN<sup>34</sup>, lo que se ha interpretado como un posible intento de mecanismo compensatorio como respuesta a una reducción en el correcto transporte de serotonina en regiones corticales y subcorticales de individuos suicidas. En otras zonas del mesencéfalo también se han detectado anomalías en el metabolismo de la serotonina como un descenso en la unión a los transportadores de serotonina 5-HTT en individuos con MDD que habían intentado suicidarse<sup>35</sup>.

30 MANN, J.J. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. *The Royal Society*, 368 (2013).

31 ASBERG, M., THOREN, P., TRASKMAN, L., BERTILSSON, L. RINGBERGER, V. "Serotonin depression"- a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*, 191 (4226), 478-480 (1976).

32 MANN, J.J. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 819-828 (2003).

33 STOCKMEIER, C.A., SHAPIRO, L.A., DILLEY, G.E., KOLLI, T.N., FRIEDMAN, L., RAJKOWSKA, G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-post-mortem evidence for decreased serotonin activity. *Journal of Neuroscience*, 18(18), 7394-7401(1998).

34 BACH-MIZRACHI, H., UNDERWOOD, M.D., TIN, A., ELLIS, S.P., MANN, J.J., ARANGO, V. Elevated expression of tryptophan hydroxylase-2 mRNA at the neuronal level in the dorsal and median raphe nuclei of depressed suicides. *Molecular psychiatry*, 13(5), 507 (2008).

35 NYE, J.A., PURSELLE, D., PLISSON, C., VOLL, R.J., STEHOUWER, J.S., VOTAW, J.R., KILTS, C.D., GOODMAN, M.M., NEMEROFF, C.B. Decreased brainstem and putamen SERT binding potential in depressed suicide attempters using [11C]-zient PET imaging. *Depress Anxiety*, 30(10), 902-907 (2013).

Debido al papel putativo de la corteza frontal (PFC) en el comportamiento suicida, distintos estudios han tendido al análisis de esta zona en profundidad mediante distintos tipos de aproximación metodológica<sup>36</sup>. Se han llevado a cabo estudios con tejido *post-mortem* de la corteza frontal de individuos que habían cometido suicidio cuyos resultados indicaron un descenso de la disponibilidad de los transportadores de serotonina en esta zona<sup>37,38</sup>. Los transportadores de serotonina (SERT) son los responsables de la recaptación de serotonina extracelular en un proceso  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  dependiente hacia el interior de la neurona. De forma complementaria se han llevado a cabo estudios en tejido *post-mortem* e *in vivo* mediante PET cuyos resultados corroboran las alteraciones en la disponibilidad de los receptores de serotonina 5HT1A y 5HT2A<sup>30</sup>.

La PFC está altamente innervada por fibras serotoninérgicas<sup>39</sup> y las proyecciones de estas neuronas que viajan desde el DRN hasta la corteza prefrontal ventromedial (VMPFC), la corteza orbitofrontal (OFC) y la corteza dorsolateral prefrontal (DL-PFC) constituyen vías implicadas en funciones como la inhibición y decisión de conductas, el control afectivo o los procesos de acción-recompensa. Si estas vías se ven afectadas, podría resultar en un control anómalo del comportamiento y la propensión a emociones y conductas violentas y suicidas. De la reducción central de la actividad serotoninérgica serían responsables tanto factores del desarrollo como genéticos, como se señala en estudios tanto en humanos<sup>40</sup> como en otros primates<sup>41</sup>. Se ha demostrado que defectos en la neurotransmisión de serotonina también pueden afectar al individuo a largo plazo, aumentando el riesgo de suicidio, mediante el aumento de la conducta impulsiva/agresiva<sup>42</sup>.

— Glutamato y GABA: Ambos son respectivamente los principales neurotransmisores excitador e inhibidor del cerebro maduro. Los estudios más promete-

36 SOBANSKI, T., BÄR, K.J., WAGNER, G. Neural, cognitive, and neuroimaging markers of the suicidal brain. *Reports in Medical Imaging*, 8, 71-81 (2015).

37 STANLEY, M., VIRGILIO, J., GERSHON, S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science*, 216, 1337-1339 (1982).

38 STANLEY, M., MANN, J.J. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*, 1, 214-216 (1983).

39 NIEUWENHUIS, R. *Chemoarchitecture of the Brain*. Berlin: Springer (1985).

40 MANN, J.J. The neurobiology of suicide. *Nature medicine*. 4(1), 25-30 (1998).

41 HIGLEY, J.D., THOMPSON, W.W., CHAMPOUX, M., GOLDMAN, D., HASERT, M. F., KRAEMER, G.W., ... Linnoila, M. Paternal and maternal genetic and environmental contributions to cerebrospinal fluid monoaminemetabolites in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Archives of General Psychiatry*, 50(8), 615-623 (1993).

42 YANOWITZ, R., COCCARO, E.F. The neurochemistry of human aggression. *Advances in genetics*, 75, 151-169 (2011).

dores llevados a cabo en este campo usan como técnica, los chips de ARN (*mRNA microarrays*) para comparar los transcriptomas de muestras *post-mortem* de individuos suicidas y control, dado que otros estudios centrados en medir densidad de neuronas productoras de GABA<sup>43</sup> o numerosos estudios sobre los niveles cerebrales de GABA y las uniones de éste a sus receptores específicos (como GABAA y GABAB), no han mostrado diferencias concluyentes entre individuos suicidas y control.

Los estudios transcriptómicos señalan una desregulación de los genes implicados en el metabolismo del glutamato en muestras *post-mortem* de individuos que han cometido suicidio<sup>44</sup>. El estudio examinó muestras de tejido del área 9 de Brodmann (BA9) y del córtex del cíngulo anterior de 9 individuos con MDD y 6 con BPD que se habían suicidado, y 7 individuos control que habían muerto por otras causas. Los resultados mostraron que los genes SLC1A2 y SLC1A3 que codifican para transportadores específicos del glutamato y los que codifican para la enzima glutamina sintetasa (GLUT) estaban desregulados y se observaba una expresión reducida de estos componentes en los individuos con MDD. Esta enzima y transportadores están implicados en el reciclaje de glutamato y permiten la reentrada de glutamato a la neurona presináptica para evitar que se acumulen cantidades neurotóxicas en la hendidura sináptica que puedan afectar a la eficiencia en la transmisión de la señal eléctrica. Estos hallazgos son de especial interés dado que estos genes se expresan específicamente en células gliales, reforzando así la hipótesis que defiende alteraciones anímicas debidas a anomalías en la glía<sup>45</sup>.

Existen dos problemas principales en las investigaciones sobre glutamato y GABA y su relación con el suicidio. El primero es que los resultados deben ser considerados con precaución dado que el glutamato tiene un conocido rol en la muerte celular cerebral<sup>46</sup>, por lo que es importante que en futuros estudios *post-mortem* se controle y especifique el método de muerte celular para evitar falsos resultados cuando se busque relacionar alteraciones en el metabolismo del glutamato

43 RAJKOWSKA, G., O'DWYER, G., TELEKI, Z., STOCKMEIER, C.A., MIGUEL-HIDALGO, J.J. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 32, 471–482 (2007).

44 CHOUDARY, P.V., MOLNAR, M., EVANS, S.J., TOMITA, H., LI, J.Z., VAWTER, M.P., MYERS, R.M., BUNNEY, W.E. JR., AKIL, H., WATSON, S.J., JONES, E.G. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(43), 15653-15658 (2005).

45 COYLE, J.T., SCHWARCZ, R. Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 90-93 (2000).

46 NICHOLLS, D.G. Oxidative stress and energy crises in neuronal dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1147(1), 53-60 (2008).

con estados suicidas. El segundo es la falta de especificidad de ambos en relación con un trastorno mental particular, lo que dificulta desentrañar su papel en una u otra enfermedad y su implicación directa en el suicidio. Sin embargo, esta línea de investigación no debe ser desestimada debido a las crecientes muestras de eficacia de agentes que intervienen en la ruta del glutamato como antidepresivos de efecto rápido, que pueden usarse, entre otros usos y en bajas dosis, para el tratamiento contra comportamientos suicidas<sup>47</sup>.

#### 4.2.2. *Hormonas: sistemas de respuesta al estrés*

— Sistema de poliaminas: Las poliaminas son moléculas ubicuas alifáticas que contienen al menos dos grupos amina ( $\text{NH}_2$ ). Tienen múltiples funciones, incluyendo la regulación genética transcripcional y postranscripcional. Además, regulan la expresión y liberación de neurotransmisores como catecolaminas, glutamato, GABA y óxido nítrico. Las poliaminas también pueden interactuar con canales transmembrana e influir en las propiedades eléctricas y de excitabilidad celulares.

En el cerebro de los mamíferos, los estímulos estresantes, bien de tipo físico, emocional u hormonal, entre los que se incluyen los glucocorticoides, repercuten sobre el sistema de respuesta al estrés por poliaminas (PSR, polyamine stress response)<sup>48</sup>.

Un regulador clave en el catabolismo de las poliaminas es la enzima espermina/espermina N [1]-acetiltransferasa 1 (SAT1). Estudios en tejido *post-mortem* de individuos suicidas indican una reducción de esta enzima en la corteza cerebral comparado con los individuos control<sup>49</sup>. Este es un descubrimiento muy prometedor ya que podía funcionar incluso como un marcador periférico de comportamiento suicida. Se cree que la causa de esta desregulación puede ser de tipo epigenético dado que existen diferencias significativas en la metilación de los promotores de los genes ARG2 y AMD1, ambos implicados en la biosíntesis de poliamina, com-

47 PRICE, R.B., IOSIFESCU, D.V., MURROUGH, J.W., CHANG, L.C., AL JURDI, R.K., IQBAL, S.Z., ... MATHEW, S.J. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: A randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depression and anxiety*, 31(4), 335-343 (2014).

48 GILAD, G.M., GILAD, V.H. Overview of the brain polyamine stress response: regulation, development, and modulation by lithium and role in cell survival. *Cellular and molecular neurobiology*, 23(4-5), 637-649 (2003).

49 SEQUEIRA, A., GWADRY, F.G., CANETTI, L., GINGRAS, Y., CASERO, R.A., ROULEAU, G., ... TURECKI, G. Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(1), 35-48 (2006).



parados con los individuos control. Estos datos fueron corroborados con la falta de expresión de estos genes en los sujetos estudiados<sup>50</sup>.

También se ha demostrado que el PSR puede ser alterado farmacológicamente, lo que abre nuevas vías de investigación que pueden ser aplicadas directamente en clínica y en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de pacientes con ideas suicidas. Estudios en animales muestran el componente beneficioso de altos niveles de agmatina y putrescina en el cerebro, componentes importantes del PSR, comportándose ambas como ansiolíticos y antidepressivos<sup>51</sup>.

— Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal: El eje HPA (*hypothalamus-pituitary-adrenal axis*) comunica varios órganos implicados a través de cascadas hormonales. A continuación se expone de forma general su ruta específica:

Seguido al primer estímulo de activación, el hipotálamo comienza a segregar hormona liberadora de corticotropina (CRH) y hormona antidiurética (ADH o AVP). Ambas actúan sobre la hipófisis anterior, estimulando la producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Esta hormona estimula la corteza suprarrenal y produce cortisol. El cortisol aumenta el estado de alerta pero está fuertemente regulado por receptores de glucocorticoides en el hipocampo, lo que retroalimenta negativamente el eje HPA.

Existen evidencias de desregulación del eje HPA en individuos suicidas. Los distintos estudios que sustentan esta afirmación se realizaron a partir de muestras de tejido *post-mortem* y sus resultados fueron una menor cantidad de sitios de unión para CRH en la corteza prefrontal<sup>52</sup> y una expresión reducida de receptores de glucocorticoides en el hipocampo<sup>28</sup>, en este caso se eligieron, además, sujetos suicidas con una historia de ELA. Consecuentemente con estos estudios, se ha observado una hipertrofia y aumento de peso en las glándulas adrenales de individuos suicidas<sup>53</sup>.

50 GROSS, J.A., FIORI, L.M., LABONTE, B., LOPEZ, J.P., TURECKI, G. Effects of promoter methylation on increased expression of polyamine biosynthetic genes in suicide. *Journal of psychiatric research*, 47(4), 513-519 (2013).

51 PILETZ, J.E., ARICIOGLU, F., CHENG, J.T., FAIRBANKS, C.A., GILAD, V.H., HAENISCH, B., ... LIU, P. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. *Drug discovery today*, 18(17-18), 880-893 (2013).

52 NEMEROFF, C.B., OWENS, M.J., BISSETTE, G., ANDORN, A.C., STANLEY, M. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of general psychiatry*, 45(6), 577-579 (1988).

53 DUMSER, T., BAROCKA, A., SCHUBERT, E. Weight of adrenal glands may be increased in persons who commit suicide. *The American journal of forensic medicine and pathology*, 19(1), 72-76 (1998).

En el caso de individuos que han intentado suicidarse sin éxito, existen estudios que relacionan la desregulación del eje HPA con la elección de métodos más violentos en el intento de suicidio<sup>54</sup>.

#### 4.2.3. Factores inflamatorios

Los datos recabados durante las últimas décadas revelan una clara relación entre estados depresivos e inflamación cerebral<sup>55</sup>, más concretamente, esos estados están relacionados con un aumento en los niveles de citocinas, moléculas que participan en los procesos inflamatorios, principalmente TNF (factor de necrosis tumoral) e IL-6 (interleucina 6)<sup>56,57</sup>. Los estudios que relacionan comportamiento suicida e inflamación cerebral también lo justifican con el aumento en los niveles de IL-6 y con la reducción de los de IL-2 observada en pacientes que padecen comportamiento suicida<sup>58</sup>.

Otros factores inflamatorios descritos como alterados en sujetos que han intentado suicidarse son una disminución del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>59</sup> y niveles inusualmente incrementados de ácido quinolínico en el líquido cefalorraquídeo, agonista de los receptores NMDA del glutamato y producido durante los procesos inflamatorios<sup>60</sup>.

54 ROY, A. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis function and suicidal behavior in depression. *Biological psychiatry*, 32(9), 812-816 (1992).

55 RAISON, C.L., CAPURON, L., MILLER, A.H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*, 27(1), 24-31 (2006).

56 HOWREN, M.B., LAMKIN, D.M., SULLS, J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 71(2), 171-186 (2009).

57 SHELTON, R.C., CLAIBORNE, J., SIDORYK-WĘGRZYNOWICZ, M., REDDY, R., ASCHNER, M., LEWIS, D.A., MIRNICK, K. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Molecular psychiatry*, 16(7), 751 (2011).

58 SERAFINI, G., POMPILI, M., SERETTI, M.E., STEFANI, H., PALERMO, M., CORYELL, W., GIRARDI, P. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 23(12), 1672-1686 (2013).

59 ISUNG, J., AEINEHBAND, S., MOBARREZ, F., MÅRTENSSON, B., NORDSTRÖM, P., ÅSBERG, M., ... JOKINEN, J. Low vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in cerebrospinal fluid of suicide attempters. *Translational psychiatry*, 2(11), e196 (2012).

60 ERHARDT, S., LIM, C.K., LINDERHOLM, K.R., JANELIDZE, S., LINDQVIST, D., SAMUELSSON, M., ... BRUNDIN, L. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology*, 38(5), 743 (2013).

#### 4.2.4. *Colesterol*

El comportamiento suicida está asociado con bajos niveles de colesterol<sup>61,62,63</sup>. Los niveles de colesterol periféricos son notablemente importantes en relación con los sistemas de respuesta al estrés anteriormente tratados, dado que el colesterol es un precursor de cortisol.

El papel del colesterol en los casos de suicidio y, principalmente, la aparición de comportamientos violentos empezaron a tenerse en cuenta a partir de los datos arrojados por estudios que analizaban el papel de los medicamentos reductores del colesterol. Pese a la efectividad de estos tratamientos contra las muertes por enfermedades coronarias, la media de muertes no era inferior a lo esperado ya que se observó un aumento de muertes por causas violentas como suicidios y homicidios<sup>64</sup>.

Hoy día, una cantidad sustancial de datos sugiere la relación entre bajos niveles de colesterol periférico y comportamientos violentos y suicidas. Un gran ejemplo que justifica esta afirmación son los datos recogidos por el estudio denominado *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* que relaciona los datos referentes a los niveles de colesterol y la mortalidad de alrededor de 351.000 hombres de entre 35 y 57 años y su seguimiento por 12 años. Los datos revelan que el riesgo de suicidio es significativamente mayor en hombres con niveles de colesterol inferiores a 4,14 mmol/L<sup>65</sup>. Estos datos se corresponden con estudios similares realizados en otros países como Finlandia<sup>66</sup> y Canadá<sup>67</sup>.

61 LALOVIC, A., MERKENS, L., ARSENAULT-LAPIERRE, G., NOWACZYK, M.J., PORTER, F.D., RUSSELL, L., STEINER, R., TURECKI, G. Serum cholesterol and suicidality in Smith-Lemli-Opitz syndrome heterozygotes. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2123-2126 (2004).

62 LALOVIC, A., LEVY, E., LUHESHI, G., CANETTI, L., GRENIER, E., SEQUEIRA, A., TURECKI, G. Cholesterol content in brains of suicide completers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(2), 159-166 (2007).

63 FREEMANTLE, E., CHEN, G.G., CRUCEANU, C., MECHAWAR, N., TURECKI, G. Analysis of oxysterols and cholesterol in prefrontal cortex of suicides. *International journal of neuropsychopharmacology*, 16(6), 1241-1249 (2013).

64 FRICK, M.H., ELO, O., HAAPA, K., HEINONEN, O.P., HEINSALMI, P., HELO, P., HUTTUNEN, J.K., KAITANIEMI, P., KOSKINEN, P., ... MANNINEN, V. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 317(20), 1237-1245 (1987).

65 NEATON, J.D., BLACKBURN, H., JACOBS, D., KULLER, L., LEE, D.J., SHERWIN, R., SHIH, J., STAMLER, J., WENTWORTH, D. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Archives of internal medicine*, 152(7), 1490-1500 (1992).

66 PARTONEN, T., HAUKKA, J., VIRTAMO, J., TAYLOR, P.R., LONNQVIST, J. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *The British Journal of Psychiatry*, 175(3), 259-262 (1999).

67 ELLISON, L.F., MORRISON, H.I. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology*, 12, 168-172 (2001).

Entre la población clínicamente señalada como en riesgo de suicidio, es decir, pacientes con historia de intentos de suicidio, MDD y otros trastornos psiquiátricos... también se han llevado a cabo estudios para tratar de esclarecer la relación entre niveles de colesterol y suicidio. En la mayoría de los casos la respuesta ha sido afirmativa. Por ejemplo, los niveles de colesterol “malo” (LDL) en pacientes que han intentado suicidarse al menos una vez son significativamente más bajos que en otros pacientes que no han intentado suicidarse<sup>68</sup>.

En tejido *post-mortem* de la corteza prefrontal de individuos suicidas se ha observado un aumento significativo de los niveles de 24-hidroxicolesterol<sup>63</sup>. Este dato explica parcialmente la reducción de los niveles de colesterol central y periférico en casos de suicidio, que repercuten negativamente sobre el mantenimiento de la sinapsis, debido a la importancia del colesterol cerebral para el correcto funcionamiento de la plasticidad neuronal<sup>69</sup>.

Parece que la explicación más probable entre la relación del colesterol sérico en el riesgo de suicidio es la correspondencia entre niveles bajos de colesterol y baja actividad serotoninérgica<sup>70</sup>, que como se señaló anteriormente, está asociada a comportamientos impulsivos, agresivos y suicidas.

#### 4.3. CELULARES: DISFUNCIÓN GLIAL

Tradicionalmente se han considerado a los fenotipos psiquiátricos como un resultado de la disfunción neuronal cerebral y las hipótesis para ahondar en su causa pronto apuntaron a la glía, debido a su rol como auxiliar neuronal. A lo largo de los años, y concretamente desde 1960 con los trabajos de Peters sobre oligodendrocitos, se ha empezado a ampliar el papel de la glía en el sistema nervioso y su importancia en fisiopatología ha ido ganando peso.

La glía está compuesta principalmente por: microglía, fagocitos mononucleares del sistema nervioso central (SNC) que se encargan de la limpieza de deshechos y de la supervivencia celular; oligodendrocitos, células generadoras de mielina que permiten el correcto funcionamiento del potencial eléctrico, y más recientemente

68 MODAI, I., VALEVSKI, A., DROR, S., WEIZMAN, A. Serum cholesterol levels and suicidal tendencies in psychiatric inpatients. *The Journal of clinical psychiatry*, 55, 252–254 (1994).

69 PFRIEGER, F.W. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60(6), 1158–1171 (2003).

70 RINGO, D.L., LINDLEY, S.E., FAULL, K.F., FAUSTMAN, W.O. Cholesterol and serotonin: seeing a possible link between blood cholesterol and CSF 5-HIAA. *Biological Psychiatry*, 35(12), 957–959 (1994).

se ha descubierto su apoyo en la recepción de la señal y la supervivencia de la neurona; y astrocitos, un gran grupo heterogéneo con múltiples funciones, entre las que se encuentran la liberación y reciclaje de neurotransmisores, la propagación de ondas de calcio, el desarrollo y mantenimiento de la sinapsis, la respuesta inmune, incluso son capaces de actuar como células progenitoras en el cerebro del adulto. Los distintos tipos de células gliales, principalmente astrocitos y oligodendrocitos, son de especial importancia debido a su implicación en MDD y el suicidio<sup>19</sup>.

Los estudios iniciales sobre astrocitos fueron de tipo neuroanatómico. Usando tejidos *post-mortem*, revelaron un recuento de células gliales reducido en la materia gris cortical en pacientes con depresión<sup>71</sup>. Además, en tejido de individuos depresivos que habían muerto por suicidio, los astrocitos se encontraron hipertrofiados en la materia blanca de la corteza cerebral<sup>72</sup>.

Estudios que utilizan técnicas distintas, como el análisis mediante chips de ADN, han detectado continuas alteraciones en genes específicos de los astrocitos en tejido *post-mortem* de individuos suicidas que padecían depresión<sup>73</sup>, y advierten sobre las posibles anomalías funcionales sin la reducción previa de su número. Un ejemplo revelador que detallan estos estudios es una importante disminución de la expresión de conexina 30 (CX30) y CX43 en la DLPFC de personas suicidas frente a sujetos control<sup>74</sup>. Estos dos genes codifican proteínas que actúan en uniones gap, y en el cerebro están expresadas, casi de manera exclusiva, en astrocitos.

Como se ha señalado anteriormente, el metabolismo del glutamato tiene un papel de gran importancia en relación con los astrocitos. Genes expresados típicamente en astrocitos e implicados en el reciclaje de glutamato de la hendidura sináptica, como SLC1A2, SLC1A3 o GLUT, se han detectado con una expresión inferior a lo esperado en individuos suicidas<sup>44</sup>. Por lo tanto, podemos concluir que dado el papel del glutamato en los trastornos del estado de ánimo, y el papel de los astrocitos en el metabolismo del glutamato, los astrocitos pueden ser mediadores

71 RAJKOWSKA, G. Depression: what we can learn from postmortem studies. *Neuroscientist*, 9, 273–284 (2003).

72 TORRES-PLATAS, S.G., HERCHER, C., DAVOLI, M.A., MAUSSION, G., LABONTÉ, B., TURECKI, G., MECHAWAR, N. Astrocytic hypertrophy in anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Neuropsychopharmacology*, 36(13), 2650 (2011).

73 SEQUEIRA, A., MAMDANI, F., ERNST, C., VAWTER, M.P., BUNNEY, W.E., LEBEL, V., ... ROULEAU, G.A. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PloS one*, 4(8), e6585 (2009).

74 ERNST, C., NAGY, C., KIM, S., YANG, J.P., DENG, X., HELLSTROM, I.C., ... TURECKI, G. Dysfunction of astrocyte connexins 30 and 43 in dorsal lateral prefrontal cortex of suicide completers. *Biological psychiatry*, 70(4), 312-319 (2011).

de gran relevancia en las anomalías detectadas en el metabolismo del glutamato de individuos con MDD y suicidas.

#### 4.4. HISTOLÓGICOS NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

Hoy día, debido al progreso en la tecnología de neuroimagen es posible, de una manera no invasiva y cada vez con mayor seguridad y fidelidad, analizar características estructurales y funcionales del encéfalo de individuos vivos. Esto nos permite obtener una nueva fuente de datos que debe ser adecuadamente estudiada. Los principales estudios en este campo se pueden clasificar en neuroimagen estructural y funcional y se basan en las siguientes técnicas respectivamente: Tomografía computerizada (TC) e imagen por resonancia magnética (MRI); imagen por resonancia magnética funcional (fMRI), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT).

##### 4.4.1. *Neuroimagen estructural*

El primer estudio que se realizó con la técnica de CT concluyó que no existían correlaciones significativas entre el tamaño de los ventrículos cerebrales y los impulsos suicidas tras estudiar un grupo de 44 pacientes diagnosticados con depresión mayor<sup>75</sup>. A partir de entonces los estudios de imagen estructural han tendido a utilizar MRI.

Los datos más relevantes recabados mediante el uso de MRI señalan que los pacientes con un mayor riesgo de suicidio en un grupo de 30 sujetos que cumplían los criterios para MDD mostraban una corteza cerebral prefrontal significativamente más delgada en la DLPFC y en la corteza ventrolateral prefrontal VLPFC izquierdas, así como en la corteza cingulada anterior (ACC) que los pacientes con un riesgo de suicidio menor<sup>76</sup>. Estos datos se corresponden con la reducción en tamaño y densidad observados en neuronas y células gliales de las cortezas frontal y anterior cingulada percibidos en los estudios postmortem señalados anteriormente.

75 SCHLEGEL, S., MAIER, W., PHILIPP, M., ALDENHOFF, J.B., HEUSER, I., KRETZSCHMAR, K., BENKERT, O. Computed tomography in depression: association between ventricular size and psychopathology. *Psychiatry research*, 29(2), 221-230 (1989).

76 WAGNER, G., SCHULTZ, C.C., KOCH, K., SCHACHTZABEL, C., SAUER, H., SCHLOSSER, R.G. Prefrontal cortical thickness in depressed patients with high-risk for suicidal behavior. *Journal of psychiatric research*, 46(11), 1449-1455 (2012).

Podemos establecer diferencias entre alteraciones en materia gris y materia blanca cerebrales:

Los estudios cuyo objetivo es mostrar las diferencias *in vivo* de materia gris entre pacientes con comportamiento suicida y control muestran un número mayor de *hyperintensities*, o zonas de alta intensidad en el escáner producidas generalmente por pérdida axonal<sup>77</sup>. También se encontraron volúmenes disminuidos de materia gris en la OFC<sup>78</sup>, la corteza superior temporal<sup>79</sup>, núcleo caudado y globo pálido<sup>80</sup>; y volúmenes inusualmente aumentados en la amígdala<sup>81</sup>. En la mayoría de estos estudios el comportamiento suicida aparecía ligado a depresión o esquizofrenia. Se sospecha que estas alteraciones podrían afectar a la toma de decisiones y predisponer a los individuos a un comportamiento impulsivo<sup>82</sup>.

En cuanto a las diferencias estructurales en la materia blanca, el método utilizado más sofisticado es la tractografía. Se vale del MRI con tensores de difusión (DTI) para presentar imágenes bi o tridimensionales de los tractos neuronales estudiados. Esta técnica mide la simetría de difusión del agua en el cerebro, los tractos de fibras hacen que el agua se difunda asimétricamente, de forma anisótropa, y este valor se puede medir de tal forma que se obtiene una relación directa entre el número de fibras y el grado existente de anisotropía. Los estudios muestran un valor anisotrópico reducido en pacientes que han intentado suicidarse en la extremidad anterior de la cápsula interna izquierda y en el núcleo lenticular derecho<sup>83</sup>. El mis-

77 AHEARN, E.P., JAMISON, K.R., STEFFENS, D.C., CASSIDY, F., PROVENZALE, J.M., LEHMAN, A., WEISLER, R.H., CARROLL, B.J., KRISHNAN, K.R. MRI correlates of suicide attempt history in unipolar depression. *Biological psychiatry*, 50(4), 266-270 (2001).

78 AGUILAR, E.J., GARCÍA-MARTÍ, G., MARTÍ-BONMATÍ, L., LULL J.J., MORATAL, D., ESCARTÍ, M.J., ROBLES, M., GONZÁLEZ, J.C., GUILLAMÓN, M.I., SANJUÁN, J. Left orbitofrontal and superior temporal gyrus structural changes associated to suicidal behavior in patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(7), 1673–1676 (2008).

79 GIAKOUMATOS, C.I., TANDON, N., SHAH, J., MATHEW, I.T., BRADY, R.O., CLEMENTZ, B.A., ... KESHAVAN, M.S. Are structural brain abnormalities associated with suicidal behavior in patients with psychotic disorders? *Journal of psychiatric research*, 47(10), 1389-1395 (2013).

80 VANG, F.J., RYDING, E., TRASKMAN-BENDZ, L., VAN WESTEN, D., LINDSTROM, M.B. Size of basal ganglia in suicide attempters, and its association with temperament and serotonin transporter density. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 183(2), 177–179 (2010).

81 MONKUL, E.S., HATCH, J.P., NICOLETTI, M.A., SPENCE, S., BRAMBILLA, P., LACERDA, A.L.T.D., ... SOARES, J.C. Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 12(4), 360 (2007).

82 DESMYTER, S., VAN HEERINGEN, C., AUDENAERT, K., Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 35(4), 796-808 (2011).

83 JIA, Z., HUANG, X., WU, Q., ZHANG, T., LUI, S., ZHANG, J., AMATYA, N., KUANG, W., CHAN, R.C., KEMP, G.J., MECHELLI, A., GONG, Q. High-field magnetic resonance imaging of suicidality in patients with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1381-1390 (2010).

mo autor, en otro estudio más reciente, observó una conectividad frontotalámica interrumpida, advirtiendo un número reducido de las proyecciones de fibras que conectan la OFC izquierda y el tálamo a través de la extremidad anterior de la cápsula interna en pacientes con comportamiento suicida<sup>84</sup>.

Teniendo en cuenta los estudios anteriores, la conectividad anormal de la materia blanca principalmente en el circuito frontotalámico supone una desconexión potencial de este circuito lo que podría traducirse en un marcador neurobiológico específico.

#### 4.4.2. *Neuroimagen funcional*

Los estudios mediante la técnica fMRI miden la oxigenación de la sangre en las distintas zonas cerebrales como estimador de la posible actividad cerebral en esa zona. A menos oxigenación, más actividad. Cuando a los sujetos se le sometía al *Iowa Gambling Task* (IGT), que consiste en elegir entre opciones seguras o arriesgadas, los resultados mostraron menores puntuaciones en el IGT y menor activación de la OFC y OCC izquierdas<sup>85</sup>. También fue observada una disminución de la activación del tálamo derecho durante las tareas que implican decisiones de alto riesgo<sup>86</sup>.

Asimismo, mediante estudios fMRI sobre tareas de inhibición cognitiva que estudian la llamada “neuroimagen de la impulsividad”, se muestra de forma constante una activación del circuito frontoestriado en pacientes sanos. Estas vías neuronales comunican el lóbulo frontal con ganglio basal (striatum) e intervienen en actividades cerebrales motoras, cognitivas y conductuales. Se ha observado que varios componentes de esta red como la VLPFC, DLPFC o el núcleo estriado están principalmente implicados en la inhibición de respuestas motoras irrelevantes<sup>87</sup>.

84 JIA, Z., WANG, Y., HUANG, X., KUANG, W., WU, Q., LUI, S., SWEENEY, J., GONG, Q. Impaired frontothalamic circuitry in suicidal patients with depression revealed by diffusion tensor imaging at 3.0 T. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 39(3), 170 (2014).

85 JOLLANT, F., LAWRENCE, N.S., OLIE, E., O'DALY, O., MALAFOSSE, A., COURTET, P., PHILLIPS, M.L. Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *Neuroimage*, 51, 1275-1281 (2010).

86 PAN, L.A., HASSEL, S., SEGRETI, A.M., NAU, S.A., BRENT, D.A., PHILLIPS, M.L. Differential patterns of activity and functional connectivity in emotion processing neural circuitry to angry and happy faces in adolescents with and without suicide attempt. *Psychological Medicine*, 43, 2129-2142 (2013).

87 VERBRUGGEN, F., LOGAN, G.D. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in cognitive sciences*, 12(11), 418-424 (2008).



Complementariamente, la ACC está implicada en la monitorización de posibles conflictos y el ajuste de la respuesta ante ellos<sup>88</sup>. Conforme a estas bases, es notable que en distintos estudios sobre comportamiento suicida se haya visto alterado la ACC. Cierta estudio investiga pacientes con comportamiento suicida y depresión pidiéndoles que realicen una tarea basada en la recompensa. Los resultados señalaron un decrecimiento en la respuesta de la región pregenual de la ACC cuando los pacientes esperaban una gran recompensa, lo que se asocia con un aumento de la impulsividad<sup>89</sup>.

En consideración con lo anterior, los estudios fMRI en individuos que han intentado suicidarse sugieren funciones alteradas en la toma de decisiones, control de impulsos, procesamiento emocional, sistema acción-recompensa, el aprendizaje, la atención o la anticipación a los problemas. Todos estos factores pueden conducir a desesperación y consecuentemente a tendencias suicidas.

La técnica PET utiliza marcadores radiactivos para mapear distintas áreas del cerebro. Los distintos estudios mediante esta técnica se han centrado en el metabolismo de la glucosa y en el de la serotonina, que hemos desarrollado anteriormente. Aquí podemos señalar el estudio que utiliza rCMRglu PET cuyos resultados fueron una insuficiencia bilateral del metabolismo de glucosa en las regiones VMPFC y OFC<sup>90</sup>. Además, se detectó una disponibilidad reducida de 5-HTT, metabolito serotoninérgico, en la ACC en pacientes con comportamiento impulsivo y agresivo comparado con los sujetos control<sup>91</sup>.

La técnica SPECT también se vale de marcadores radiactivos pero es capaz de dar información como el flujo sanguíneo regional de una zona concreta (rCBF) o la perfusión, el paso de un volumen de líquido a un tejido determinado y medido en volumen de sangre por unidad de tiempo (flujo sanguíneo) por unidad de masa del tejido [en el S.I. son  $m^3/(s \cdot kg)$ ]. Pacientes deprimidos que posteriormente murieron por suicidio mostraron un rCBF elevado en la corteza insular y giro cingulado an-

88 MANSOURI, F.A., TANAKA, K., BUCKLEY, M.J. Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(2), 141-152 (2009).

89 DOMBROVSKI, A.Y., SZANTO, K., CLARK, L., REYNOLDS, C.F., SIEGLE, G.J. Reward signals, attempted suicide, and impulsivity in late-life depression. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1020-1030 (2013).

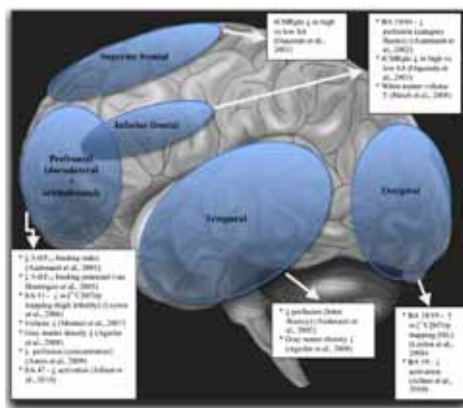
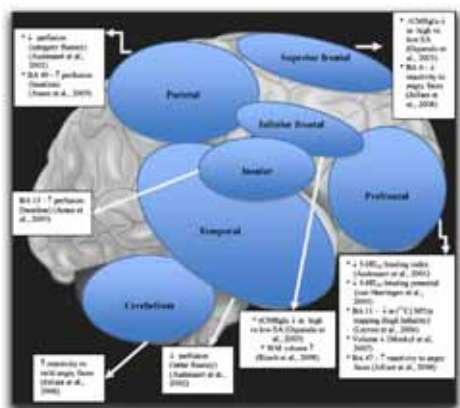
90 SOLOFF, P.H., MELTZER, C.C., BECKER, C., GREER, P.J., KELLY, T.M., CONSTANTINE, D. Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 123(3), 153-163 (2003).

91 FRANKLE, W.G., LOMBARDO, I., NEW, A.S., GOODMAN, M., TALBOT, P.S., HUANG, Y., HWANG, D.R., SLIFSTEIN, M., CURRY, S., ABI-DARGHAM, A., LARUELLE, M., SIEVER, L.J. Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [<sup>11</sup>C]McN 5652. *American Journal of Psychiatry*, 162(5), 915-923 (2005).

terior derechos en estado basal, es decir, sin pedirles que realizaran ninguna tarea cognitiva concreta. También mostraron hipoperfusión en el lóbulo frontal izquierdo, el lóbulo temporal medial, en el cíngulo posterior, la corteza subgenual cingulada y el tálamo durante tests de concentración<sup>92</sup>.

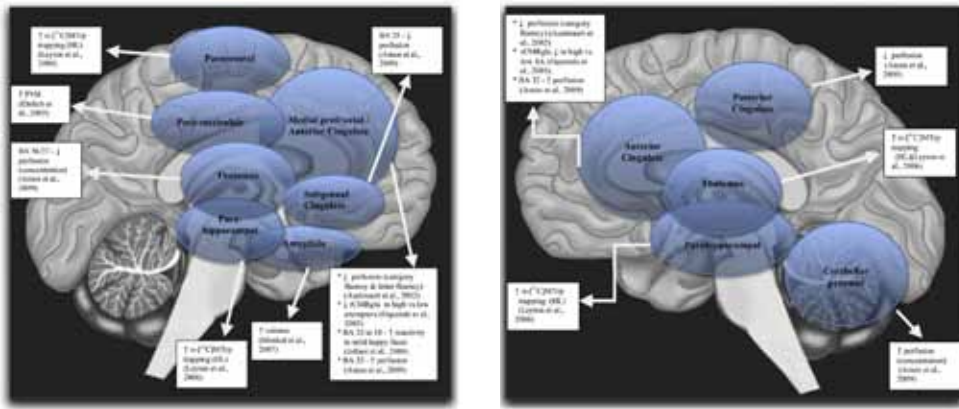
Otros estudios utilizando la técnica SPECT sobre pacientes con trastornos del estado de ánimo, que posteriormente se suicidaron, revelaron que en 18 de los 21 sujetos existía una disminución regional del flujo sanguíneo en la corteza cingulada anterior subgenual (subgenual ACC) y un descenso adicional de la perfusión sanguínea en la DLPFC<sup>93</sup>. Los descensos en la perfusión sanguínea de ciertas áreas cerebrales se han relacionado con fallos en la capacidad de resolución de problemas y una mayor propensión a las emociones negativas, llegando a prejuzgar eventos en su vida como una derrota (denominado como “loser status”).

Podemos concluir que la neuroimagen es una potente herramienta que nos ayuda a entender el significado neurobiológico subyacente en los casos de comportamiento suicida mediante la identificación de regiones cerebrales o circuitos neuronales disfuncionales.



92 AMEN, D.G., PRUNELLA, J.R., FALLON, J.H., AMEN, B., HANKS, C. A comparative analysis of completed suicide using high resolution brain SPECT imaging. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 21(4), 430-439 (2009).

93 WILLEUMIER, K., TAYLOR, D.V., AMEN, D.G. Decreased cerebral blood flow in the limbic and prefrontal cortex using SPECT imaging in a cohort of completed suicides. *Translational psychiatry*, 1(8), e28 (2011).



Figuras 4, 5, 6 y 7: Descubrimientos principales mediante técnicas de neuroimagen en los hemisferios lateral derecho e izquierdo y hemisferios mediales derecho e izquierdo respectivamente<sup>82</sup>.

## 5. TRATAMIENTO

Debemos clarificar el papel de las distintas bases moleculares relacionadas con el suicidio para desarrollar fármacos específicos para cada sistema específico implicado.

El tratamiento ideal para la depresión, la cual suele ir acompañada en gran número de casos de algún tipo de comportamiento suicida, con eficacia comprobada estadísticamente es la combinación de antidepresivos y algún tipo de psicoterapia a corto plazo.

Algunos ejemplos son los estudios que tratan de clarificar el mecanismo de acción del litio que sugieren que éste sería un modulador de rutas dopaminérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas; así como un regulador positivo de factores neuroprotectores como el BDNF o el regulador apoptótico BCL-2; y un regulador negativo de factores apoptóticos que precipitan la muerte celular<sup>94</sup>. Se ha demostrado que el litio es efectivo reduciendo el riesgo de suicidio en pacientes con trastornos

94 MALHI, G.S., TANIUS, M., DAS, P., COULSTON, C.M., BERK, M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. CNS Drugs, 27, 135-153 (2013).

del ánimo. Este efecto parece ser independiente de su acción estabilizadora del ánimo<sup>95</sup>, pudiendo incluso reducir las conductas impulsivas y agresivas<sup>96</sup>.

Dentro del resto de rutas implicadas que hemos tratado anteriormente, podemos señalar que existen antidepresivos de efecto rápido que intervienen en la ruta del glutamato<sup>47</sup>, o estudios en animales que demuestran el componente beneficioso de altos niveles de agmatina y putrescina en el cerebro, dos de las poliaminas más importantes. Estas moléculas en ciertos niveles pueden comportarse como ansiolíticos y antidepresivos, característica de especial interés en clínica. Las investigaciones en esta vía señalan que su efecto se debe a uniones alostéricas de la agmatina o putrescina con los receptores NMDA que de nuevo tienen su papel en el metabolismo del glutamato<sup>51</sup>.

## 6. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Como hemos señalado anteriormente, tanto el suicidio como sus repercusiones a nivel emocional, sociales y económicas son un grave problema de salud pública. Por todo ello es de especial importancia la adopción de medidas y el desarrollo de estrategias destinadas a evitar la conducta suicida, donde la prevención juega un papel crucial. La Unión Europea ha impulsado iniciativas como la Mental Health Promotion and Mental Disorder Prevention. En España la Estrategia de Salud Mental<sup>97</sup> (elaborada entre 2009 y 2013) está especialmente destinada a disminuir las tasas de suicidio entre los grupos de riesgo.

Las medidas que pueden ser adoptadas recaen sobre la sociedad, los distintos grupos poblacionales y las personas de forma individual. A continuación exponremos algunas de las medidas recomendadas por la OMS y los distintos organismos mencionados anteriormente:

- La restricción del acceso a los medios de suicidio como plaguicidas, armas de fuego y ciertos medicamentos.
- Iniciativas que transmitan información responsable por parte de los medios de comunicación y que aporten visibilidad y concienciación al público.
- Introducción de políticas orientadas a reducir el consumo nocivo de alcohol.

95 GOODWIN, F.K. FIREMAN, B., SIMON, G.E., HUNKELER, E.M., LEE, J., REVICKI, D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 290(11), 1467–1473 (2003).

96 CIPRIANI, A., HAWTON, K., STOCKTON, S., GEDDES, J.R. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346, f3646 (2013).

97 Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. *avalia-t* (2012).

- Identificación temprana, tratamiento y atención de personas con problemas de salud mental y abuso de sustancias, dolores crónicos y trastorno emocional agudo.
- Capacitación de personal sanitario no especializado, en la evaluación y gestión de conductas suicidas.
- Seguimiento de la atención dispensada a personas que intentaron suicidarse y prestación de apoyo comunitario.
- Destinar más recursos a la investigación para poder comprender el problema y desarrollar nuevas estrategias más efectivas. Desafortunadamente el factor predictivo que permanece como el más fiable es un intento previo de suicidio<sup>98</sup>.

## 7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Debido a las dificultades en la evaluación clínica del riesgo de suicidio, es necesario identificar biomarcadores fiables para la apreciación de las tendencias suicidas. Existen varios problemas principales:

- 1) La noción de tabú y el estigma social que suponen cualquier tipo de trastorno mental. Esto dificulta la disposición de las personas afectadas a buscar ayuda y a manifestar sus intenciones.
- 2) La crisis suicida puede ocurrir de manera abrupta.
- 3) Es de extrema complejidad establecer diferencias fieles entre ideas suicidas e intento material de suicidio.
- 4) Existe un ratio base relativamente bajo incluso dentro de los grupos clasificados como de riesgo.

Algunas soluciones que se plantean a estos problemas son:

1) Aumentar la fidelidad de los datos: Para el estudio adecuado del suicidio es imprescindible una recogida adecuada y exhaustiva de los datos de muerte por suicidio e intentos de suicidio entre la población. Estos datos se ven ampliamente influidos por los diferentes procedimientos de registro, los valores sociales y las prácticas culturales de cada país, teniendo éstos un efecto sobre la cuantificación de las defunciones y conduciendo a errores en la cuantificación y comparación de los datos. Ejemplo de ello son la repudia social en algunos países donde se intenta

98 HAWTON, K., VAN HEERINGEN, K. Suicide. *Lancet*, 373(9672), 1372-1381 (2009).

encubrir la causa de la muerte por parte del gobierno y los familiares o la intención de los propios suicidas en enmascarar la causa de muerte, de forma común mediante accidentes de tráfico.

Las propias técnicas administrativas utilizadas también pueden ponerse en entredicho, ya que a pesar de que la autopsia psicológica se considera el mejor método de estudio del suicidio consumado, tratando de reconstruir el perfil psicológico y el estado mental del individuo antes del deceso, dado que los datos sobre trastornos mentales relacionados con suicidios procedentes de ellas están sujetos a sesgos producidos por la recogida retrospectiva de los datos, la tendencia a atribuir trastornos mentales a las personas que se suicidan o el condicionamiento de la información ofrecida por los familiares debido a la búsqueda de una explicación al suicidio.

2) Estandarización de las metodologías y los resultados: Dado que el comportamiento suicida puede desarrollarse a partir de múltiples estados cognitivos, emociones y mecanismos neurobiológicos diferentes, es de gran importancia describir con exactitud las poblaciones y sujetos individuales estudiados diferenciando entre pensamientos suicidas, ideación o intentos de suicidios previos porque es posible que cada categoría individual tenga diferentes mecanismos neurobiológicos.

Existen grandes impedimentos a la hora de interpretar resultados de los distintos estudios debido, entre otros, al número reducido de los mismos y a la gran variabilidad existente entre unos y otros en su diseño. El tamaño y composición de los grupos estudiados también supone un gran problema debido en la mayoría de casos a su falta de homogeneidad y el bajo poder estadístico que poseen. Por ejemplo, la mayoría de estudios en neuroimagen no supera los 20 pacientes.

3) Compartir datos y resultados fomentando la colaboración entre centros investigadores, así como entre múltiples sectores de la sociedad. Un mayor conocimiento del proceso biológico subyacente en el comportamiento suicida nos proveerá de herramientas para asegurar una correcta predicción, prevención e intervención antes de que la crisis suicida se llegue a producir. Debido a los costes de estas investigaciones en términos de personal, instalaciones y la formación de nuevos profesionales, la colaboración entre organismos gubernamentales y grupos de investigación es de especial importancia.

De forma paralela, también se debe tener en cuenta que las estrategias de prevención están destinadas a la sociedad en su conjunto y son los distintos sectores de éstas los que deben implicarse y trabajar de forma conjunta, véase sanidad, educación...

4) Diseños alternativos centrados en fenotipos intermedios o relacionados. La ansiedad, impulsividad y agresividad parecen tener una clara correlación con el comportamiento suicida, por ello se deben crear nuevas vías de investigación de los fenotipos relacionados con el suicidio para abarcar toda la dimensión potencial del problema.

Hemos presentado datos que señalan la alteración de múltiples mecanismos biológicos en el individuo que deben ser estudiados en mayor profundidad pero siempre teniendo en cuenta la complejidad en las interrelaciones de unos con otros a la hora de explicar el comportamiento suicida.

Como hemos señalado, los estudios apuntan tanto a indicios genéticos como a rasgos intermedios a través de los cuales se expresan dichos genes, tales como mecanismos moleculares, bien en la alteración del metabolismo de la serotonina y el glutamato como en la alteración de los sistemas de respuesta al estrés; o mecanismos tisulares, capaces de producir anormalidades morfológicas y funcionales en la materia gris y materia blanca de los sujetos suicidas.

El diseño de estudios futuros debe tener en cuenta la relación del suicidio con otras psicopatologías y debe las comparaciones entre grupos de estudio ya que hasta ahora la tendencia es hacerlas exclusivamente entre aquellos que se desean estudiar y controles sanos, impidiendo, de esta forma, separar marcadores propios del comportamiento suicida de otras psicopatologías.

En función de los datos aportados y como se sugiere en el DSM-5, el comportamiento suicida tiene potencial para ser considerado como un trastorno individual y esta consideración puede ayudar en investigaciones futuras a separar los factores neurobiológicos asociados al comportamiento suicida de otros relacionados con psicopatologías ligadas a este.