

El suicidio y algunos de sus correlatos neurobiológicos.

Primera parte

Ana G. Gutiérrez-García^{1,2}, Carlos M. Contreras^{2,3}

Actualización por temas

SUMMARY

Suicidal behavior is a complex and multifactorial phenomenon. At present, growing evidence shows the participation of biological traits in suicidality. Some findings suggest the dysfunction of the serotonin system, since serotonin and some of its receptor subtypes are involved in the modulation of such as affective behavior and cognition, among other behavioral processes. The content of 5-hydroxyindoleacetic acid, the major serotonin metabolite, is reduced in the cerebrospinal fluid of violent suicide attempters, independently of any other previous psychiatric diagnosis. In fact, this reduction may predict future suicide attempts and suicide completion. Post-mortem studies of ventromedial prefrontal cortex from suicide victims show decreased density of the 5-HT_{1A} presynaptic serotonergic receptor subtype, and a compensatory upregulation of the 5-HT_{2A} serotonergic post-synaptic receptor subtype. These observations on suicide strongly suggest a role of the two serotonin receptor subtypes located in this cortical brain region. Dysfunction of this region may support the diathesis concept (vulnerability) associated to suicidal behavior. In fact, some people display impulsive and self-aggressive behavior as part of their suicidality. This dysfunction is associated with alterations in the polymorphisms of tryptophan hydroxylase gene expression, i.e., the rate-limiting enzyme which in turn modifies the biosynthesis of serotonin, contributing to the reduction of serotonergic activity.

Since the prefrontal cortex and related structures play a major role in mood regulation, their participation in the pathophysiology of affective disorders and suicide is currently being discussed. A circuit integrated by prefrontal cortex, hippocampus, amygdaloid complex, lateral septal nucleus and other functionally related structures could be involved in the regulation of emotional memory, hedonism and decision-taking. The hippocampus is implicated in cognition and is one of the cerebral structures strongly affected by stress.

Structural abnormalities in cortical and hippocampal areas and reduced hippocampal plasticity have been demonstrated in patients suffering from chronic stress and affective disorders. Reduced neurotrophin expression may be associated with structural abnormalities and reduced hippocampal plasticity. A decrease in the content of neurotrophins in the prefrontal cortex and hippocampus could be of relevance in suicidal behavior. Human post-mortem studies supported by living animals studies have demonstrated that antidepressants increase the activity of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and increase the density of its receptor (BDNF-tyrosine

kinase receptor B: trkB), which seems to participate in the therapeutic effects of drugs used in the treatment of depression. On the contrary, the reduction of BDNF trkB-receptor mRNA has been related to suicidal behavior, since a reduction of plasma BDNF levels has been reported in major depression. BDNF levels have also been suggested as a biological marker of suicidal depression.

Abnormalities in the ventromedial prefrontal cortex in suicidal individuals largely correlate with the neurochemical deficits reported in this population. In fact, prefrontal hypofunction and impaired serotonergic responsivity are proportional to the lethality of the suicide attempt. Positron emission tomographic studies indicate lower ventromedial prefrontal cortex activity, behaviorally associated with high impulsivity, higher planning of suicidal intent, and higher-lethality suicide attempts.

Other studies have also related structural abnormalities in amygdala with suicidality. The function of this region is critical regarding fear, anxiety, aggression and the recognition and response to danger, i.e., some behavioral patterns involved in suicidality. Anxiety commonly follows or precedes depression. Therefore, amygdaloid dysfunction may increase the risk of suicidal behavior. For depressive-suicide attempters, the suicide act itself occurs at a moment of extreme anxiety, strongly suggesting amygdaloid complex participation in the process.

Lastly, the lateral septal nucleus is related with anhedonia and hopelessness (despair). Since its neuronal firing rate increases after the experimental application of clinically effective antidepressant treatments. The septal nucleus is considered a target of these drugs, a suggestion supported by the observation that anhedonia is one of the main symptoms in depression and lateral septal nucleus activity is involved in hedonic process. Anhedonia, hopelessness and other depressive symptoms are significantly related to suicidal ideation. Taking into account that some patients with major depression are vulnerable to suicide, this vulnerability may result from the interaction of suicidality with environmental precipitants and a lowered threshold for suicidal behavior. Certainly, one of the psychiatric disorders associated with suicide is depression, which suggests a causal relationship and suggests the involvement of these brain structures in suicidality.

Then, an anatomic and functional circuit may be expected. In normal conditions, the environment is perceived through the sensorial systems. Sensorial information reaches circuits located in the temporal lobe, such as amygdala and hippocampus, in which a comparison with previous experiences takes place. It is acceptable to consider that emotional memory comparison and acquisition of new information is

¹ Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz.

² Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz.

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Xalapa, Veracruz.

Correspondencia: Dr. Carlos M. Contreras. AP 320, Xalapa 91000, Veracruz, México. E-mail: ccontreras@uv.mx

Recibido primera versión: 4 de mayo de 2007. Segunda versión: 19 de febrero de 2008. Aceptado: 2 de mayo de 2008.

a continuous process. By pathways arising from amygdala, the forebrain structures related with hedonic processing, such as lateral septal nuclei, may be involved. In species with a low development of frontal cortex (birds, amphibian, reptiles) many of the functions of prefrontal cortex are likely in charge of thalamic nuclei, namely, its association nuclei. In these species, the circuit reached enough functionality for the species surviving, given that when an animal copes with a dangerous situation it needs a comparison with previous experiences. This first learning of adequate responses takes place much time before, around weanling. But it is enough, since an animal scarcely needs to process a decision, simply attack or escape, approaches or avoid. It is simple, but tremendously efficacious. In human beings, the participation of the prefrontal cortex allow us to select a response, and depending on previous experiences, but namely trait, i.e., the actual contingency and the right functionality of all the circuits, the correct response is going to be selected, and survival strategies may succeed. In other case, if any of the anatomical substrates of emotional memory, hedonic processing or taking decisions circuits is deficiently working, the response to cope must be wrong. This may explain some common mistakes in selecting the right response, but also if the previous experiences and personality trait implicate impulsivity, the consequence may be fatal. We ask ourselves, is it suicidality? It might very well.

Suicidality is also related to the response to stress. The hypothesis of hypothalamic pituitary adrenal axis hyperactivity in suicide is supported by post-mortem findings showing increased cerebrospinal fluid content of corticotrophin-releasing hormone, combined with reduced receptor binding sites for this hormone in the prefrontal cortex.

Although some risk factors have been identified, the complete neurobiological basis of suicide is not well understood yet. Cerebral structures involved in the integration of the affective state, emotional memory, impulsivity and decision-taking may participate in suicide.

Therefore, depending on the previous diagnosis, antidepressants, lithium or second-generation antipsychotics may be the first option in the management of suicidality. Atypical antipsychotics produce beneficial effects on depressed mood in patients with major depressive disorder and in patients with bipolar disorder. In schizophrenic patients, a significant amelioration of suicidality using clozapine, among other atypical antipsychotics, has also been reported. The sudden presence of anxiety, agitation and impulsivity must call the attention in patients suffering from depression, bipolar disorder, schizophrenia or schizoaffective disorder to seek pharmacological treatment combined with psychotherapy.

Key words: Antidepressant, depression, suicidality, serotonin, suicidal ideation.

RESUMEN

El suicidio es un fenómeno complejo y multifactorial. A pesar de que varios de los factores de riesgo ya han sido identificados, las bases neurobiológicas del suicidio no se han esclarecido del todo, aunque se han enfocado particularmente hacia la disfunción del sistema serotoninérgico. Los primeros estudios indicaban que, en sujetos con intentos suicidas, se encuentran niveles reducidos del ácido 5-hidroxi-indol-acético, principal metabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo, independientemente del diagnóstico psiquiátrico previo. Más adelante, algunos estudios post-mortem han identificado

alteraciones en los receptores presinápticos (5-HT_{1A}) y postsinápticos (5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}) de la corteza prefrontal ventromedial. Esta disfunción, al parecer, se asocia con alteraciones en los genes que codifican la expresión de enzimas implicadas en la síntesis y metabolismo de la serotonina, aunada a una alteración en la expresión genética de factores neurotróficos derivados del cerebro, los cuales intervienen en la regulación funcional de las neuronas serotoninérgicas.

En conjunto, estas alteraciones se han relacionado con la vulnerabilidad o la diátesis para el comportamiento suicida en individuos con predisposición a la conducta violenta e impulsiva o autoagresiva. Además, confluye una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, confirmada por un incremento de la hormona adrenocorticotrófica y una reducción del número de receptores para esta hormona en la corteza prefrontal de suicidas. La corteza prefrontal desempeña un papel fundamental en la regulación del estado de ánimo y se le ha implicado tanto en la fisiopatología de los trastornos afectivos como en el suicidio. Por medio de estudios con tomografía por emisión de positrones, se determinó que en los sujetos con intento de suicidio existe una hipofuncionalidad de la corteza prefrontal ventromedial, lo cual se ha asociado con la impulsividad y la planeación para intentar suicidarse. Asimismo, el hipocampo se ha implicado en la cognición y es una estructura que participa en el estrés, un factor predisponente al suicidio. Algunos sistemas celulares también han sido implicados, por ejemplo, los factores de transcripción CREB (proteína ligada al AMP cíclico), los cuales están disminuidos en la corteza prefrontal, hipocampo y amígdala de suicidas.

Algunos otros estudios sugieren incluso anomalías estructurales en la amígdala. Aunque es especulativo proponer que la amígdala cumpla un papel específico en el suicidio, tal propuesta no carece de bases dado que esta región es crítica en la integración de la ansiedad y en la agresión, además de que guía las respuestas apropiadas que deben emitirse bajo situaciones de peligro. Por otro lado, el núcleo septal lateral se ha implicado en la desesperanza y en las acciones de diversos tratamientos antidepressivos. Entonces, se puede integrar un circuito anatómico y funcional en el cual participan como entrada los sistemas sensoriales, de ahí a estructuras integradoras de la memoria emocional, ubicadas principalmente en el lóbulo temporal, para de ahí pasar a estructuras de la neocorteza, principalmente la corteza prefrontal, mediante las proyecciones de núcleos talámicos. Esta vía integra la percepción del ambiente, información que es contrastada en los circuitos de la memoria emocional, para de ahí pasar a la toma de decisiones. Las alteraciones funcionales de este circuito, aunadas a factores ambientales adversos, parecen promover el acto suicida. En fin, en el suicidio participan estructuras cerebrales integradoras del estado afectivo, la memoria emocional, la impulsividad y la toma de decisiones. Quizá por todo ello, aunque se acepta la eficacia de los antidepressivos, del litio y de los antipsicóticos de segunda generación, se cuestiona aún la eficacia de los antipsicóticos convencionales, por su escasa acción en el estado afectivo. Aunque la depresión es una entidad clínica de riesgo para el suicidio, no es la única, pues también son factores de riesgo el trastorno bipolar y el trastorno esquizoafectivo. Cualquiera de ellos, aunado a agitación e impulsividad, debe llamar la atención para seleccionar el tratamiento farmacológico preventivo pertinente.

Palabras clave: Antidepressivos, depresión, ideación suicida, serotonina, suicidio.

INTRODUCCIÓN

El suicidio es una causa cada vez más frecuente de muerte ya que ocurren alrededor de un millón de suicidios cada año. Por encima de estas cifras, entre 10 y 20 millones de individuos despliegan actitudes suicidas de modo repetitivo, principalmente quienes ya han tenido intentos suicidas y quienes padecen algunas enfermedades psiquiátricas y médicas.¹ Entre los factores psicosociales y ambientales asociados con el suicidio se incluyen las pérdidas tempranas, la violencia intrafamiliar y el abuso físico y sexual.² Es relevante una situación de relativo aislamiento social, ya que el suicidio es común en personas solteras, viudas o separadas. En efecto, la ideación suicida es el mejor predictor de un intento de suicidio y los intentos repetidos, a su vez, predicen la consumación,³ para lo cual la depresión, aunque no es una entidad exclusiva, representa un factor de riesgo veinte veces más alto con respecto a otros trastornos psiquiátricos.^{4,5}

Se identifican dos categorías generales de riesgo suicida: una disfunción del control de los impulsos; y una predisposición o diátesis a manifestar una actitud disfuncional (desesperanza y aislamiento social). La desesperanza es la principal característica cognoscitiva de las personas suicidas. Ésta puede ser definida como un sistema de esquemas que comparten el elemento de expectativas negativas sobre el futuro y una visión desfavorable del mismo.⁶ Así, la desesperanza, aunada a acontecimientos vitales negativos y una disminución del apoyo social, puede desencadenar la ideación suicida y llevar al suicidio mismo.⁷ El riesgo suicida involucra factores genéticos y neurobiológicos específicos que determinan varias etapas. En la desmoralización, es decir, la inhabilidad para afrontar situaciones (*cope*) ya puede haber ideación suicida;⁸ la desesperanza es precedida de aislamiento, conflicto y descuido,⁹ y, según los médicos y las enfermeras que atienden a sujetos con ideación suicida, en la etapa previa al intento de suicidio ocurre una crisis consistente en pérdida del control y sentimientos de desesperanza, desesperación, ansiedad, pánico y un «vacío mental».¹⁰ Tómese en cuenta que estos signos son comunes a muchas entidades psiquiátricas y no sólo a los deprimidos; por ejemplo, los esquizofrénicos suelen quejarse de desesperanza y desesperación,¹¹ lo que, aunado a actitudes negativas e indiferencia hacia el personal médico y a su medicación,¹² indica cierto grado de suicidalidad.³

El suicidio es un trastorno heterogéneo en que la propensión o diátesis del comportamiento suicida implica algunos procesos neurobiológicos ya identificados.^{5,13,14} Esta revisión pretende abordar algunos datos recientes sobre su fisiopatología, que pueden dar lugar a tratamientos preventivos encaminados a disminuir los intentos de suicidio.

Neurobiología del suicidio

La primera evidencia que sugirió que las alteraciones del sistema de neurotransmisión serotoninérgica cumplen un papel relevante en la patogénesis del suicidio proviene de los trabajos del grupo de Asberg et al.,¹⁵ quienes demostraron que el contenido del principal metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), se encuentra disminuido en el líquido cefalorraquídeo de individuos con intentos violentos de suicidio. También se ha buscado alguna disfunción de otros sistemas de neurotransmisión, como el dopaminérgico y el noradrenérgico, con resultados inconstantes.¹⁶ Por ejemplo, en un estudio de metaanálisis en pacientes psiquiátricos se compararon los niveles de 5-HIAA con los metabolitos de la dopamina (el ácido homovanílico, HVA) y de la noradrenalina (el 4-hidroxi-3-metoxifenilglicol, MHPG) en el líquido cefalorraquídeo. Se concluyó que solamente el metabolito de la serotonina está disminuido en el líquido cefalorraquídeo tanto en quienes intentaron suicidarse como en aquellos que consumaron el suicidio empleando métodos violentos.^{13,17}

En el cuadro 1 se sintetizan algunos resultados de estudios que ilustran una relación entre el suicidio con el contenido alterado de los metabolitos de la serotonina (5-HIAA), la dopamina (HVA) y la noradrenalina (MHPG) en el líquido cefalorraquídeo. Hay alguna discrepancia en los resultados que podría estar relacionada con las diferentes muestras de suicidas. Sin embargo, el hallazgo más consistente es una baja cantidad del metabolito 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo de suicidas que emplearon métodos violentos, independientemente del diagnóstico previo, cuando existió. Por otro lado, la baja cantidad de 5-HIAA, aunada a la disminución del HVA en el líquido cefalorraquídeo, parece ser un marcador biológico del comportamiento suicida en al menos algunos pacientes depresivos.¹⁸ De esta manera, una baja de la cantidad del metabolito de la serotonina, el 5HIAA, implicaría una función serotoninérgica disminuida.

Los datos expuestos anteriormente se enfocan hacia los metabolitos de los neurotransmisores, lo que sugiere cambios en la funcionalidad de sus receptores. Los receptores 5HT_{1A} postsinápticos se localizan principalmente en estructuras del sistema límbico y la corteza frontal, mientras que los receptores 5HT_{1A} presinápticos constituyen autorreceptores somatodendríticos de neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal y medial,³² que regulan la síntesis del neurotransmisor. El estudio *post mortem* del tejido cerebral de suicidas,¹³ ha permitido identificar un aumento de la densidad de los receptores serotoninérgicos, del subtipo 5-HT_{1A} en la corteza prefrontal ventral^{27,33,34} y una disminución de los sitios de unión del transportador serotoninérgico en esta misma región cerebral.³⁵⁻³⁷ Estos cambios de la densidad de receptores sugieren fuertemente un

proceso plástico producido por una baja disponibilidad de serotonina, lo que quizá represente un intento homeostático por mantener funciones en riesgo.

También ocurre un incremento del receptor 5HT_{2A} en células piramidales de la capa V de la corteza prefrontal e hipocampo de suicidas adultos y adolescentes.^{14,30,38-40} Estas neuronas modulan e integran funciones mediadas por sistemas serotoninérgicos, glutamatérgicos, GABAérgicos y dopaminérgicos,³⁴ lo que abre el abanico de opciones de neurotransmisores involucrados en el suicidio, es decir, para un proceso tan complejo como el suicidio sería ingenuo suponer que las alteraciones provienen de disfunciones de un solo sistema de neurotransmisión o de uno solo de sus receptores.

Son de particular interés las alteraciones encontradas en la corteza prefrontal y el hipocampo, ya que estas dos estructuras participan en la integración de la emoción y el manejo del estrés; éstos son, ciertamente, aspectos alterados en la conducta suicida, sobre todo en jóvenes.³⁴ El receptor 5-HT_{1A} se relaciona de manera fundamental con la ansiedad, la depresión y las acciones de los tratamientos antidepressivos clínicamente eficaces,⁴¹ lo que sugiere una precisa localización anatómica (corteza prefrontal e hipocampo) y

neuroquímica (receptores 5-HT_{1A} y 5HT_{2A}) en la fisiopatología del suicida o, al menos, entre quienes han cursado por un periodo depresivo previo al episodio suicida.

Es relevante el hecho de que el daño cortical prefrontal produce desinhibición conductual e incremento de la impulsividad,^{42,43} ya que se trata de dos factores identificados como diátesis suicida, y los estudios de tomografía por emisión de positrones han indicado una hipofuncionalidad de esta región de la corteza cerebral y una alteración de la respuesta serotoninérgica que es directamente proporcional al grado de letalidad del intento suicida.⁴⁴ Así, los hallazgos *post mortem* parecen ilustrar una condición fisiopatológica que predispone al episodio suicida.

Entonces, la disminución de la neurotransmisión serotoninérgica en la corteza prefrontal ventral podría dar lugar a la propensión suicida.⁴⁵ Asimismo, aunque estas alteraciones en el metabolismo de la serotonina han sido detectadas también en pacientes que sufren de depresión mayor, de esquizofrenia y de trastornos de la personalidad,³⁷ su hallazgo en suicidas es relevante si se toma en cuenta que la función de esta parte de la corteza cerebral involucra el afrontamiento al estrés⁴⁶ y el común denominador de la suicidalidad se expresa como una relativa in-

Cuadro 1. Hallazgos que relacionan los metabolitos monoaminérgicos en líquido cefalorraquídeo y el comportamiento suicida

Muestra de estudio	Metabolitos en líquido cefalorraquídeo (LCR)		
	5-H1AA	HVA	MHPG
Pacientes con depresión unipolar (con intentos suicidas vs. no suicidas) ¹⁵	Bajo en intentos suicidas	No reportado	No reportado
Intentos suicidas violentos vs. intentos suicidas no violentos ¹⁹	Bajo en intentos suicidas violentos	Sin diferencias	Sin diferencias
Depresivos vs. controles ²⁰	Bajo en depresivos	Bajo en depresivos	Sin diferencia
Intentos suicidas (depresivos) vs. controles normales ²¹	Bajo en suicidas	No reportado	No reportado
Depresivos con intentos suicidas vs. depresivos no suicidas ²²	Sin diferencia	Bajo en depresivos con intentos suicidas	No reportado
Suicidas depresivos vs. suicidas no depresivos ²³	Bajo en suicidas	Bajo en suicidas	No reportado
Depresión y alcoholismo vs. alcoholismo ²⁴	Sin diferencia	Bajo en depresivos alcohólicos	Sin diferencia
Depresivos vs. controles normales ²⁵	Sin diferencia	Bajo en depresivos	Sin diferencia
Intentos suicidas violentos vs. intentos suicidas no violentos ²⁶	Bajo en suicidas violentos	Bajo en depresivos con intentos suicidas	Sin diferencia
Ofensores alcohólicos impulsivos vs. ofensores alcohólicos no impulsivos ¹²	Bajo en impulsivos alcohólicos y en intentos suicidas	Sin diferencia	Sin diferencia
Depresivos con intentos suicidas vs. depresivos sin intentos suicidas ²⁷	Bajo en planeación altamente letal del suicidio	Sin diferencia	Sin diferencia
Suicidas con intentos de alta letalidad vs. intentos suicidas con baja letalidad ²⁸	Bajo en suicidas con alta letalidad	Sin diferencia	Sin diferencia
Sujetos con intentos suicidas vs. controles ²⁹	Sin diferencia	Disminuido en sujetos con intento suicida	Disminuido en sujetos con intento suicida
Agresividad (trastornos afectivos, esquizofrenia vs. no agresivos (trastornos afectivos y esquizofrenia) ³⁰	Bajos en sujetos agresivos	No reportado	No reportado
Suicidas con alta letalidad vs. baja letalidad ³¹	Bajo en suicidas con alta letalidad y agresión	Sin diferencia	Sin diferencia

capacidad para elaborar conductas adaptativas frente a situaciones desfavorables.⁷

El suicidio es en sí una acción agresiva e impulsiva.⁴⁷ La agresión impulsiva puede emerger en respuesta a la privación o al castigo y se acompaña generalmente de frustración, irritabilidad, miedo e ira.⁴⁸ Las bases neuroquímicas de la agresión impulsiva involucran cuatro principales sistemas de neurotransmisión: 1. el serotoninérgico, 2. el dopaminérgico, 3. el noradrenérgico y 4. el GABAérgico. Por un lado, el circuito mesolímbico dopaminérgico modula las respuestas afectivas al ambiente y está implicado en la agresión. Por ejemplo, las ratas, con lesión dopaminérgica producida por la aplicación local de la neurotoxina 6-OHDA en el área tegmental ventral y pretratadas con desipramina (un inhibidor de la recaptura de noradrenalina), desarrollan comportamiento muricida, lo que sugiere que la degeneración de las neuronas dopaminérgicas promueve el comportamiento agresivo.⁴⁹ Los ratones macho incapaces genéticamente de sintetizar dopamina despliegan un incremento de la agresión cuando se les administra L-dopa (un precursor de dopamina) o apomorfina (un agonista dopaminérgico). La apomorfina también puede inducir agresión en ratas estresadas por tiempos largos con choques eléctricos.⁵⁰ Conviene destacar que varios subtipos de receptores serotoninérgicos (5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{2A}, 5-HT₃, 5HT₄) facilitan la liberación de dopamina, mientras que sólo el receptor 5HT_{2C} surte un efecto inhibitorio sobre la liberación de dopamina,⁵¹ lo que señala la existencia de cadenas funcionales en la neurotransmisión. En efecto, la serotonina parece ejercer un efecto inhibitorio sobre la agresión.⁴⁸ En este sentido, el llamado rasgo serotoninérgico incluye alteraciones del patrón de sueño, impulsividad, desinhibición, cefalea, anomalías de la síntesis de glucocorticoides, volubilidad anímica con problemas de conducta y socialización y, conducta suicida. En todo ello no faltan los factores genéticos,^{33,52} de manera que la disfunción del sistema serotoninérgico se asocia con alteraciones en la regulación de la ansiedad, la impulsividad y la agresión.⁵³ Por lo anterior se ha sugerido la existencia de una base común para el suicidio y la conducta violenta que parte de una función serotoninérgica disminuida en estructuras críticas del Sistema Nervioso Central,⁵⁴ aunada a las alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión.

Además, la mayoría de los estudios en animales y en seres humanos sugiere que una actividad incrementada del sistema noradrenérgico da lugar a comportamiento agresivo.⁴⁸ En consistencia, en el tejido *post mortem* de suicidas se ha demostrado una regulación a la baja de la densidad de los receptores noradrenérgicos postsinápticos de la corteza prefrontal,⁵ posiblemente secundaria a un aumento de la liberación de este neurotransmisor.

Un aspecto relevante es el genético. Una historia familiar de suicidio y violencia se ha asociado a la conducta

suicida en todas las fases del ciclo vital y, de manera relevante, existe la observación de que los niños adoptados que se suicidaron, tenían el antecedente de suicidio en los padres biológicos.⁵⁵ Algunos estudios sobre el patrón de la herencia genética del comportamiento suicida indican que se trata de una herencia poligénica con presencia del alelo L en el gen codificador de la enzima triptofano hidroxilasa, la enzima limitante de la biosíntesis de la serotonina, lo cual se ha asociado a un aumento del riesgo suicida.⁵⁶ Además, un polimorfismo del gen transportador de serotonina parece intervenir en el suicidio violento y en los intentos de suicidio.^{57,58} El gen de la enzima hidroxilasa triptofano (TPH) se encuentra en el cromosoma 11 y tiene dos polimorfismos. En el líquido cefalorraquídeo (LCF), el metabolito de la 5-HT, el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), se encuentra asociado al gen del TPH. Por otro lado, el gen del transportador plasmático de membrana de la 5-HT (5-HTT) se ubica en el cromosoma 17. En suma, las tres variantes mencionadas, el genotipo de TPH, los niveles bajos de LCR5-HIAA y una baja actividad del genotipo 5-HTT, se encuentran asociados en los sujetos que tienen una conducta violenta y suicida.⁵⁹ Estas anomalías de la neurotransmisión serotoninérgica pudieran estar relacionadas con la diátesis suicida al predisponer a los individuos a comportamientos impulsivos y autoagresivos⁶⁰ (figura 1).

Colesterol y suicidio

La relación entre las bajas concentraciones de colesterol y suicidio se debatió extensamente durante la década final del siglo XX.⁶⁸ Se han encontrado alteraciones en las concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados en personas que sufren de depresión mayor,⁶⁹ y en el plasma de pacientes depresivos, bipolares o con depresión postparto se ha encontrado una disminución de ácidos grasos omega-3 y una elevada proporción de ácidos grasos omega-6.⁷⁰ Los ácidos grasos son liberados de la membrana celular por las fosfolipasas y sirven como precursores de los eicosanoides, los cuales participan en procesos proinflamatorios y antiinflamatorios.⁷¹ Específicamente, un incremento en la proporción de ácidos grasos omega-6 y omega-3 podría conducir a la producción creciente de citocinas proinflamatorias, lo que es consistente con la respuesta inflamatoria incrementada en pacientes con depresión mayor.⁷⁰

Por su parte, Boston et al.⁷² sugieren algunos mecanismos para explicar la reducción de los niveles de colesterol y su asociación con algunos trastornos psiquiátricos como la depresión. En animales de experimentación, una dieta baja en grasas y en colesterol produce una disminución en la respuesta a la administración de un agonista 5-HT, la fenfluramina, lo que indica la reducción de la actividad 5-HT central. Lo anterior sugiere que la falta de colesterol altera el funcionamiento de la membrana y de sus receptores, lo que provoca a su vez una mayor recaptura

presináptica y un deterioro en el número o función de los receptores postsinápticos serotoninérgicos.

Es posible que los genes que intervienen en los niveles séricos de colesterol se asocien con los genes que determinan la depresión y otros trastornos. Se ha indicado que en el cromosoma 16 pudiera encontrarse la asociación entre los genes presumiblemente responsables de la depresión mayor con la actividad de la enzima que esterifica el colesterol de alta densidad. Una asociación genética de este tipo podría relacionar los niveles bajos de colesterol con los rasgos de personalidad o los trastornos psiquiátricos observados en los estudios longitudinales,⁷² pero también podría tratarse de dos fenómenos que ocurren en paralelo. Así, la relación entre concentraciones bajas de colesterol y suicidio ha sido controversial (cuadro 2), pues algunos estudios encontraron una relación directa entre la concentración de colesterol y el riesgo de suicidarse, en tanto que otros destacan una asociación inversa. Una posible explicación de esta controversia puede radicar en el hecho de que todos los suicidios se consideraron como un grupo homogéneo de decesos. Sin embargo, el grado de violencia y de letalidad varía entre los diferentes métodos utilizados para suicidarse. Ahorcarse o usar armas de fuego son de alta letalidad y de inmediata fatalidad, y se relacionan con un alto nivel de impulsividad. Tanskanen et al.⁶⁸ evaluaron en Finlandia la relación entre la concentración de colesterol total en plasma y el riesgo de que se use o no violencia en los suicidios de la población estudiada. La concentración de colesterol total se relacionó directamente con el riesgo de suicidarse de manera violenta. Entre los sujetos en quienes se encontraron los niveles más altos de colesterol, el riesgo de suicidarse fue mayor que en los que tenían niveles más bajos. Más recientemente, Huang et al.⁷³ encontraron que los pacientes depresivos con intentos sui-

cidas tienen niveles plasmáticos disminuidos de colesterol al ser comparados con sujetos normales, pero no encontraron diferencias significativas en los niveles de lipoproteínas entre pacientes con o sin ideación suicida con depresión mayor. Por otro lado, en deprimidos es frecuente encontrar altas concentraciones de colesterol en plasma o bajos niveles de lipoproteína de alta densidad, aunados a bajos niveles de ácidos grasos polisaturados omega-3.⁷⁴

Al reproducir la observación anterior, Tanskanen et al.⁶⁸ detectaron también que la depresión, al ser un motivo importante para suicidarse, podría estar relacionada con un incremento del consumo de ácidos grasos saturados y un decremento del consumo de ácidos grasos poliinsaturados. De ser así, el cambio sería atribuible a hábitos alimenticios y no tanto a procesos metabólicos, un buen tema de investigaciones futuras.

Otros sistemas cerebrales implicados en el suicidio

Los factores neurotróficos, al igual que algunas otras moléculas de señalamiento intracelular (como las citocinas), regulan la supervivencia neuronal, el crecimiento y la diferenciación neuronal ulterior.⁸⁴ Existen al menos dos proteínas que regulan el crecimiento neuronal, el factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BNDF, por sus siglas en inglés). Para ambas proteínas se han identificado sus receptores. El receptor tirosin-cinasa A (trkA) lo es para el NGF y el receptor tirosin-cinasa B (trkB) para el BDNF. La activación de los receptores trk por las neurotrofinas conduce a una secuencia de acontecimientos de señalamiento intracelular que finalmente produce cambios en el patrón de expresión genética en las neuronas blanco. Entonces, al unirse a su receptor, el BDNF promueve el crecimiento

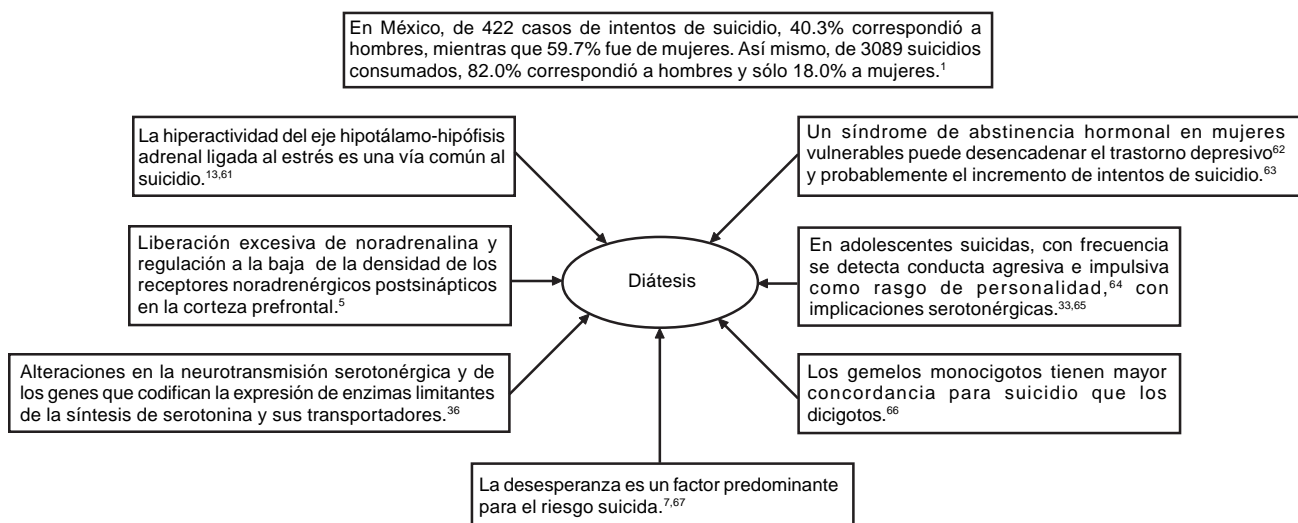


Figura 1. El modelo de diátesis sugiere que la predisposición del individuo, aunada a las condiciones ambientales estresantes, lo convierte en un sujeto vulnerable a llevar a cabo intentos o actos suicidas.

neuronal, la plasticidad neuronal y la regulación funcional de al menos las neuronas serotoninérgicas.⁸⁵ En suicidas la expresión del RNAm para el BDNF trkB es significativamente más baja con respecto a los sujetos controles,^{61,86} particularmente en muestras de tejido *post mortem* de la corteza prefrontal derecha y en el hipocampo.⁸⁷ Lo anterior resulta de particular interés dado que el estrés promueve la liberación de cortisol,⁸⁸ el cual reduce a su vez la expresión del BDNF,^{89,90} y algunos hallazgos recientes han demostrado un decremento de los niveles séricos de BDNF en pacientes deprimidos sin tratamiento⁸⁶ y también que la administración intracerebral de esta neurotrofina produce acciones antidepresivas en al menos dos modelos animales de depresión.⁹¹⁻⁹³ Así, la disminución de la expresión del RNAm para el BDNF trkB en los suicidas podría deberse a que éstos cursaron por respuestas de hiperactividad ligadas al estrés.⁶¹ En modelos animales se ha identificado ya que el estrés (en nado forzado o con desesperanza aprendida) y la consecuente hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal llevan a la atrofia y a la muerte de las

neuronas de estructuras cerebrales involucradas en la desesperanza, como el hipocampo, lo que puede ser revertido por tratamientos antidepresivos clínicamente eficaces.⁹⁴ En ratas, el tratamiento a largo plazo (tres semanas) con desipramina y mianserina induce la expresión del factor de crecimiento fibroblástico (FGF2, por sus siglas en inglés) en la corteza frontal e hipocampo, mientras que la fluoxetina lo hace en el hipocampo.⁹⁵ Esto sugiere múltiples factores neurotróficos involucrados en las acciones de los antidepresivos. En un estudio reciente,⁹⁶ se encontraron niveles bajos de BDNF en el plasma de sujetos suicidas con antecedente de depresión mayor, por lo que se concluyó que los niveles de BDNF pudieran ser un marcador biológico de algunos deprimidos con alto riesgo suicida.

Relación entre depresión y suicidio

Un aspecto que se debe destacar es la relación entre depresión y suicidio; sin embargo, existe una dificultad importante para el estudio experimental del suicidio pues se ca-

Cuadro 2. Estudios relacionados con las concentraciones de colesterol y el riesgo de suicidio

Hallazgo
<ul style="list-style-type: none"> El riesgo de accidentes, de suicidios y de otras muertes violentas no se relacionó con la concentración de colesterol en suero, mientras que tales muertes fueron más frecuentes en fumadores y bebedores de alcohol.⁷⁵ Comparado con el de otros hombres, el nivel total de colesterol fue de 5 mg/dl más alto entre los 697 hombres diagnosticados con trastorno de ansiedad generalizado (posiblemente debido a niveles crecientes de catecolaminas) y 7 mg/dl más bajo entre 325 hombres con trastorno antisocial de la personalidad. En contraste, no se encontraron niveles significativos de colesterol asociados con depresión mayor.⁷⁶ El riesgo de suicidio se asoció con un incremento del 0.98 nmol/L (38 mg/dl) en los niveles de colesterol total.⁷⁷ Bajas concentraciones de colesterol aumentan el riesgo de suicidio y muertes violentas.⁷⁸ Este estudio examinó la relación entre los niveles del colesterol en suero y el contenido de serotonina en plaquetas de sujetos con intento suicida violento y controles. Aunque los niveles de serotonina y de colesterol eran perceptiblemente más bajos en los sujetos con intentos suicidas, no se encontró ninguna correlación significativa entre estas dos variables biológicas.⁷⁹ No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de colesterol, lipoproteína de alta densidad, lipoproteína de baja densidad y triglicéridos entre pacientes con o sin intento suicida. En cambio, los niveles en plasma de 5-HT y triptófano fueron significativamente más bajos en pacientes depresivos con recientes intentos suicidas comparados con aquellos que no habían intentado suicidarse.⁸⁰ Se encontró ≥ 8.00 nmol/L (309.4 mg/dl) de colesterol total en sangre de personas con suicidios violentos (N=27, de 130 casos de suicidio de la población de Finlandia entre 1972-1992). En sujetos con suicidios no violentos (N=46) no se encontraron datos significativos. Por tanto, la concentración de colesterol en suero se relacionó positivamente con el riesgo de cometer un suicidio violento.⁶⁸ Los suicidas tuvieron concentraciones más bajas de colesterol (2.95 y 1.94) al compararlos con los controles (5.77 nmol/l). Estos datos indican que el nivel bajo de colesterol se asocia a un riesgo creciente de suicidio. Una concentración menor de 4.27 nmol/litro de colesterol total pudiera asociarse al riesgo de suicidio.⁸¹ En este estudio se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de colesterol total y en la proporción de lipoproteínas de alta (HDL) y baja densidad (LDL) en hombres y mujeres con ansiedad y depresión. Bajos niveles de HDL caracterizan a pacientes depresivos.⁷³ Los niveles de colesterol en pacientes depresivos no se modifican durante el tratamiento con antidepresivos y no existen diferencias en los niveles de colesterol en plasma de pacientes depresivos con o sin intento de suicidio. Por tanto, los niveles de colesterol no parecen ser un marcador biológico apropiado para prevenir el riesgo de suicidio en pacientes con depresión mayor.⁸² Se encontró una asociación positiva moderada entre el colesterol, los triglicéridos y el índice de masa corporal en una muestra de 1205 sujetos con ideación suicida con síntomas depresivos y suicidio consumado.⁸³ Por medio de cromatografía de gases se midieron 49 diferentes ácidos grasos en la corteza orbitofrontal y prefrontal ventral de personas que se suicidaron con o sin antecedentes de depresión mayor, los cuales fueron comparados con los de sujetos control. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los ácidos grasos en los tres grupos.⁶⁹

rece de un modelo adecuado. Aun así, para estudiar al menos un aspecto de la diátesis suicida, ha sido posible reproducir algunas manifestaciones clínicas de la depresión en alrededor de una veintena de modelos animales. Su utilidad reside en que permiten detectar el potencial y los efectos terapéuticos de algunos fármacos con potencia antidepressiva, y son útiles incluso como símiles para investigar aspectos neurobiológicos de algunos síntomas de la depresión,⁹⁷ es decir, la desesperanza. Hace tiempo, Seligman⁹⁸ propuso que, al igual que en el ser humano, en los animales la exposición a estímulos aversivos de los cuales se carece de control, ocasiona una pérdida de la motivación para dar una respuesta adecuada, déficits cognoscitivos que interfieren con un nuevo aprendizaje y un abatimiento tanto motor como emocional iniciado por ansiedad. La exposición al estrés de manera prolongada lleva a un estado de desesperanza. De este modo, el término desesperanza implica un estado que se produce frecuentemente cuando se vuelven incontrolables los acontecimientos. Se entiende que un acontecimiento es incontrolable cuando, sin importar lo que se haga, éste seguirá ocurriendo. Los estudios realizados por Weiss,⁹⁹ indicaron que cuando a una rata no se le da la oportunidad de emitir estrategias conductuales para evitar o escapar de un estímulo aversivo, como una descarga eléctrica, desarrolla a largo plazo cambios conductuales y neuroquímicos. En el modelo de desesperanza aprendida, los animales (como ratas, ratones y perros) son sometidos a situaciones de estrés inescapable durante una primera sesión, de tal forma que aprenden que esa situación de apremio carece de solución y desarrollan al poco tiempo un síndrome caracterizado por quietud y abatimiento.^{100,101} De esta forma, cuando son colocados nuevamente ante la situación de apremio, se encuentran déficits en el patrón de escape. Así, los modelos diseñados para el estudio experimental de la depresión toman en cuenta los diferentes criterios de validez teórica, predictiva y de apariencia. Aunque cada uno de ellos tiene ventajas y desventajas, proporcionan al investigador distintas alternativas para abordar el estudio de la depresión desde diversos puntos de vista, incluido, por supuesto, el neuronal.

Algún lector ingenuo y dualista podría defender la idea de que en tanto que en animales de laboratorio no se dispone de un reporte verbal de las emociones, toda observación sobre la fisiopatología de un trastorno complejo como la desesperanza o la depresión queda descartada o por lo menos es cuestionable. Sin embargo, por un lado, Darwin fue el primero en poner al alcance de cualquier lector curioso sus observaciones sobre las emociones en los animales y el hombre. Por otro, el estudio de, por ejemplo, la neuroquímica de la desesperanza ha también arrojado abundantes datos. Así, el factor transcripcional delta-Fos-B se acumula en la sustancia gris periacueductal ventrolateral en ratas sometidas a estrés inescapable que desarrollan alteraciones conductuales posteriores al estrés. Esto se rela-

ciona con una desensibilización de las neuronas que contienen sustancia P, lo que a su vez produce finalmente más respuestas defensivas activas.¹⁰² El uso de agonistas del adrenoreceptor alfa-2 incrementa la desesperanza medida en la prueba de nado forzado en la rata; esta acción prodesesperanza es revertida por antagonistas del receptor alfa-2 o bien por imipramina.¹⁰³

La administración sistémica de tiroxina hidroxilasa (la enzima limitante de la síntesis de catecolaminas) reduce los indicadores de desesperanza en al menos dos pruebas para medir acciones de antidepressivos en roedores.¹⁰⁴ La rotigotina es un agonista del receptor dopaminérgico que posee efectos semejantes a los antidepressivos en diversos modelos animales.¹⁰⁵ El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) influye en el desarrollo y plasticidad de neuronas serotoninérgicas por vía del receptor trkB, todo lo cual se relaciona con respuestas conductuales positivas a fármacos antidepressivos, usando modelos animales.¹⁰⁶ En cambio, queda descartada la participación de los mediadores endógenos de la inflamación (citocinas) en las pruebas en modelos animales que miden desesperanza.¹⁰⁷ En animales privados selectivamente de la fase MOR del sueño se observa una *down-regulation* de los receptores beta adrenérgicos, específicamente en el hipocampo y el tallo cerebral, lo que parece relacionarse con la modesta, pero existente propiedad antidepressiva de la privación de sueño.¹⁰⁸ Más aún, la activación de receptores kappa por medio de agonistas específicos aumenta el umbral para la autoestimulación intracraneal, lo cual relaciona a este receptor con el desarrollo de desesperanza,¹⁰⁹ como se observa en el síndrome de abstinencia a opioides. Por el contrario, cuando se administran agonistas del receptor opioide sigma, se encuentran efectos protectores contra la desesperanza.¹¹⁰ Por último, y sin agotar con ello el tema, en ratones, a los que se les alteró genéticamente el receptor alfa-2C adrenérgico, se observa que, cuando ocurre sobreexpresión de este receptor, se desarrollan actitudes ansiosas y prodesesperanza. Por el contrario, los ratones *knockout*, experimentan un efecto protector.¹¹¹ De manera que aún resta mucho por aprender en animales de laboratorio sobre las enfermedades humanas.

Ya se han identificado, al menos parcialmente, los circuitos neuronales relacionados directamente con la génesis y la modulación de las emociones.¹¹² Los núcleos septales son una estructura blanco para la acción de diversos fármacos antidepressivos, ya que estas neuronas incrementan de manera significativa su tasa de disparo evaluada mediante el registro de la actividad unitaria extracelular bajo la acción de antidepressivos diversos.^{113,114} En consistencia, la actividad de las neuronas del *septum* lateral disminuye ante la presentación de un estímulo aversivo condicionado, pero aumenta cuando los animales anticipan la entrega de reforzadores.¹¹⁵ Asimismo, la actividad neuronal del *septum* lateral disminuye cuando las

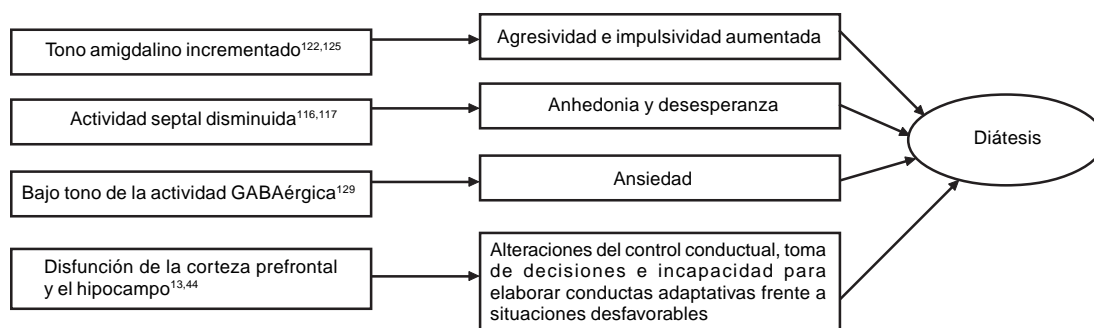


Figura 2. Un posible correlato neurobiológico del suicidio

ratas son sometidas a procesos inductores de desesperanza.¹¹⁶ Desde hace tiempo se acepta que los núcleos septales forman parte de las estructuras relacionadas con el hedonismo.¹¹⁷ Y es conveniente mencionar que la anhedonia o incapacidad para experimentar placer es uno de los síntomas principales del deprimido¹¹⁸ y se le identifica en conjunto con la desesperanza^{7,67} como un componente importante de la diátesis suicida.¹¹⁹

Por otro lado, el complejo amigdalino participa en la agresión,¹²⁰ en la ansiedad¹²¹ y en la memoria emocional.^{122,123} Este complejo está conectado con el lóbulo prefrontal, al que a su vez se ha relacionado con los trastornos del ánimo.¹²⁴ Los seres humanos y otros primates con lesiones amigdalinas presentan respuestas inapropiadas ante situaciones amenazantes, y es posible que estas disfunciones conductuales incrementen la tendencia de los sujetos a infligirse un daño autodirigido.¹²⁵ Existen evidencias que indican anormalidades amigdalinas en pacientes con depresión mayor que han intentado suicidarse, las cuales consisten en un mal funcionamiento de las señales de transcripción.¹²⁶ El CREB (por sus siglas en inglés: *the transcription factor cAMP response element [CRE]-binding protein*) es un factor de transcripción que se une a ciertas secuencias de DNA llamadas CRE (*cyclic-AMP response element*) para incrementar o disminuir la transcripción de ciertos genes. Notablemente, los niveles de los factores de transcripción CREB (proteína ligada al AMP cíclico) están disminuidos en la corteza prefrontal, hipocampo y amígdala de suicidas.^{127,128} Entonces, puede suponerse que en el suicida con antecedentes depresivos participan alteraciones funcionales de la corteza prefrontal, hipocampo, núcleo septal lateral y la amígdala. La anterior es una hipótesis que requiere aún más exploración (figura 2).

Es conveniente observar que la depresión y una de sus posibles consecuencias, el suicidio, son entidades sexualmente dimórficas. Aunque los estudios epidemiológicos indican una mayor prevalencia de depresión en el sexo femenino, el por-

centaje de suicidios es mayor en el masculino.¹³ Por cada tres mujeres deprimidas, existe un hombre deprimido; en cambio, de cada seis suicidios, cinco son de hombres.¹³⁰ Esta disparidad sugiere fuertemente la participación de las hormonas gonadales en ambos procesos,¹³¹ lo que puede abordarse mediante estudios en modelos animales.¹³² En efecto, la desesperanza es sexualmente dimórfica y dependiente del desarrollo gonadal de la rata, ya que se establece en la etapa prepuberal.¹³³ En consistencia, el núcleo septal lateral no sólo es rico en receptores serotoninérgicos, adrenérgicos y GABAérgicos, sino que también contiene receptores a hormonas esteroideas y neuroesteroides, las cuales han sido propuestas como moduladoras del estado de ánimo y como reguladoras de las conductas motivadas.¹³⁴ Así, por ejemplo, al tener un sitio alostérico de reconocimiento en el receptor GABA_A, la progesterona ejerce acciones semejantes a los tratamientos antidepresivos cuando se administra tanto sistémica,¹³⁵ como intraseptalmente.¹³⁶ La progesterona potencia incluso la acción de un antidepresivo tricíclico, la desmetilimipramina, en ratas hembra, lo que podría explicar la mejor respuesta que tienen las mujeres al tratamiento antidepresivo, en contraste con lo que sucede en el caso de los hombres.¹³⁷ Estos hallazgos apoyan fuertemente la participación de las hormonas gonadales tanto en las acciones de los antidepresivos como en la modulación del estado de ánimo. Y además ilustran una acción protectora de la progesterona contra la desesperanza. De hecho, en mujeres que padecen síndrome premenstrual, el tratamiento de restitución de reducción gradual con progesterona reduce la sintomatología depresiva y ansiosa.⁶²

El notablemente elevado índice de suicidios en el sexo masculino parece indicar que, si bien en las mujeres las hormonas esteroideas actúan como protectoras de la depresión,¹³⁸ es posible que, en el caso de los hombres, los andrógenos participen en la conducta impulsiva¹³⁹ que caracteriza el acto suicida o bien que simplemente falta la acción protectora de la progesterona y quizá el estradiol.