

# Fisiopatología del suicidio

AITOR CASTILLO<sup>1</sup>

## RESUMEN

Las primeras investigaciones sobre los aspectos neurobiológicos del suicidio se han llevado a cabo a través de estudios del sistema serotoninérgico. Algunas evidencias demuestran que los niveles del metabolito principal de la serotonina se encuentran disminuidos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes suicidas. Asimismo, algunos investigadores han identificado polimorfismos en el gen de la triptófano-hidroxilasa asociados a suicidalidad. Otras investigaciones han encontrado que ciertos polimorfismos en el gen del transportador de serotonina se correlacionan con la conducta suicida. Por otra parte, los estudios realizados en pacientes suicidas dan indicios de un compromiso del sistema noradrenérgico, particularmente anomalías en la densidad y la afinidad de algunos receptores. También, hay evidencias de alteraciones en los sistemas dopaminérgico y muscarínico. La deficiencia en los niveles de neurotrofinas se han asociado a la conducta suicida al margen del diagnóstico clínico que tuvieron los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Fisiopatología, Serotonina, Suicidio, Polimorfismos, Neurotrofinas.

63

## SUMMARY

The first investigations on the pathophysiology of suicide subjects have involved the serotonin system. Some evidences show low levels of the main serotonin metabolite in the cerebrospinal fluid of suicidal patients. Some researchers have found polymorphisms in tryptophan hydroxylase and the serotonin transporter associated with suicidal behavior. The noradrenergic, dopaminergic and muscarinic systems have also been associated with suicidal behavior. Finally, some recent research data found low plasma neurotrophin levels in suicide victims.

**KEY WORDS:** Pathophysiology, Serotonin, Suicide, Neurotrophins.

## EL SISTEMA SEROTONINÉRGICO

Para tener una aproximación a la fisiopatología del suicidio es conveniente considerar la interacción entre componentes de rasgo como los niveles de serotonina (SHT), de noradrenalina (NA) y la fisiología del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y componentes de estado, como depresión, impulsividad y desesperanza. Dicha interacción va a activar o inhibir el componente umbral (soporte social, imitación, método, medios, servicios), para finalmente expresar la conducta suicida.<sup>(1)</sup>

Las primeras investigaciones sobre los aspectos neurobiológicos del suicidio se han realizado mediante estudios del sistema de la SHT, tanto a nivel neuroquímico cuanto tisular. Cuando se han comparado los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (SHIAA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes deprimidos suicidas con pacientes deprimidos no-suicidas, se ha evidenciado concentraciones más bajas de dicho metabolito de SHT.<sup>(2)</sup> Asimismo, los niveles bajos de SHIAA predicen la conducta suicida en el futuro.

1. Profesor principal, Departamento Académico de Psiquiatría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

En un estudio se examinó una muestra de 92 pacientes deprimidos que habían intentado el suicidio, se los siguió por un año. Se encontró que 11 se suicidaron durante ese tiempo, de los cuales 8 presentaron concentraciones bajas de 5HIAA en el LCR. Se calculó que el riesgo de suicidio en dicho grupo fue 17% en comparación con un 7% que presentaban niveles normales.<sup>(3)</sup> En otro estudio más reciente, se determinó que los niveles de 5HIAA en el LCR predicen la conducta suicida en pacientes varones hospitalizados de alto riesgo, se ha hallado que aquéllos que cometieron suicidio más tempranamente tenían concentraciones bajas de dicho metabolito en el LCR.<sup>(4)</sup> De igual modo, otros investigadores estudiaron 211 adolescentes y relacionaron los niveles de 5HT en el plasma con medidas psicométricas, llegaron a concluir que la determinación de la concentración plasmática de 5HT, en combinación con algunas medidas psicométricas, puede servir como un marcador seguro y económico de psicopatología y podría ayudar a diferenciar subgrupos de adolescentes suicidas.<sup>(5)</sup>

La biosíntesis de 5HT es a partir del aminoácido triptófano, con la intervención de la enzima triptófano-hidroxilasa (TPH). Se ha identificado un polimorfismo del gen TPH en los seres humanos con la presencia de dos alelos: U y L. Algunos investigadores<sup>(6)</sup> han reportado que los alcohólicos con rasgos de impulsividad y que tienen niveles bajos de 5HIAA en el LCR son portadores de genotipos LL o UL. Asimismo, una historia de intentos de suicidio se asoció significativamente con el alelo L. Esto lleva a la sugerencia de que el alelo L está asociado a conductas suicidas a repetición. La presencia de este alelo en el gen TPH puede indicar una menor capacidad de la enzima para sintetizar 5HT. La disminución del metabolismo de 5HT en el sistema nervioso central parece asociada a una mayor ansiedad, así como a una desregulación de la agresividad que se manifiesta en la conducta suicida.<sup>(7)</sup> Si la conducta autoagresiva es de carácter impulsiva, esta asociación se vuelve particularmente evidente.<sup>(8)</sup> Así pues, los niveles bajos de 5HIAA en el LCR parecen asociados con un riesgo aumentado de suicidio, violencia y conducta impulsiva, y los receptores 5HT<sub>2A</sub> están regulados hacia arriba en los cerebros de víctimas suicidas.<sup>(9)</sup>

En pacientes con depresión mayor que cometieron suicidio, se halló una disminución de la densidad de los receptores presinápticos 5HT<sub>1A</sub> a nivel del rafe, lo que se ha interpretado como un mecanismo de compensación frente a la disminución de 5HT en la sinapsis. Interesantemente, a nivel de la corteza prefrontal los

receptores postsinápticos 5HT<sub>1A</sub> están hipersensibles en un esfuerzo por compensar la disminución de los niveles de 5HT.<sup>(10)</sup> En trabajos con ligandos marcados (p.e. 3H-espiroperidol) se ha reportado una mayor ligazón a los receptores 5HT<sub>2</sub> en la corteza prefrontal y de manera más marcada en los suicidas que habían utilizado un método violento. De manera llamativa, la ligazón era menor en los pacientes que habían muerto por sobredosis de antidepresivos mientras recibían tratamiento con estos fármacos, lo que se considera una forma menos violenta de morir. Incluso en los pacientes diagnosticados de depresión mayor no-suicidas, la ligazón a los receptores 5HT<sub>2</sub> fue mayor.<sup>(10)</sup>

En relación con el transportador de 5HT (SHTT), las investigaciones con neuroimágenes han confirmado un decremento de la capacidad de unión del transportador en la corteza prefrontal de pacientes suicidas. Existen numerosos trabajos que reportan una ligazón de 3H-imipramina disminuida en el cerebro de pacientes suicidas.<sup>(10)</sup> En la interpretación de estos estudios hay que considerar muchas variables. Por ejemplo, si en vez de 3H-espiroperidol se utiliza como ligando 3H-ketanserina, los hallazgos apuntan en la dirección de una menor ligazón a los receptores 5HT<sub>2</sub>; asimismo, en relación con el SHTT, a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral no se evidencia anomalías en la ligazón mientras que en las regiones prefrontales lateral y ventral se evidencia una menor ligazón al radioligando en los suicidas y esto de acuerdo, también, de la naturaleza del radioligando. En general, con 3H-imipramina se encuentra una menor ligazón mientras que con 3H-paroxetina los resultados son inconsistentes. En un metaanálisis reciente con 39 estudios, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo de SHTT y la conducta suicida.<sup>(11)</sup> Este tipo de estudios da soporte a la hipótesis de que el SHTT cerebral está involucrado en el etiopatogenia de la conducta suicida. Últimamente, se ha reportado el hallazgo de una asociación significativa entre los rasgos de agresividad y el polimorfismo del SHTT en un grupo de 137 mujeres con trastorno depresivo mayor. Los investigadores concluyen que los rasgos agresivos están relacionados con la agresión dirigida hacia uno mismo, la cual puede tener un papel importante en el suicidio.<sup>(12)</sup> Se ha encontrado que el trastorno depresivo mayor, el genotipo corto-corto y la conducta suicida son factores independientes que contribuyen al agrandamiento del tálamo. Asimismo, una historia de tratamiento con antidepresivos estuvo asociada con un volumen reducido del tálamo.<sup>(13)</sup>

## EL SISTEMA NORADRENERGICO

También hay evidencias de que el neurotransmisor NA interviene en la fisiopatología del suicidio. En estudios hechos en pacientes suicidas, se ha encontrado una hipersensibilidad de los receptores beta-adrenérgicos en la corteza prefrontal por una compensación frente a concentraciones bajas de NA. Al mismo tiempo, los receptores SHT<sub>2</sub> y SHT<sub>1A</sub> postsinápticos están hipersensibilizados en la corteza prefrontal.<sup>(14)</sup> Estudios post mórtem de la corteza frontal de suicidas revelan que tanto la densidad cuanto la afinidad de los autorreceptores alfa-2 están aumentadas; adicionalmente, los receptores alfa-2 se tornan hipersensibles durante el episodio depresivo y con el tratamiento antidepressivo disminuye esa hipersensibilidad.<sup>(15,16)</sup> Hay evidencias de que las células noradrenérgicas del locus coeruleus poseen una actividad aumentada de la enzima tirosina-hidroxilasa en el cerebro de suicidas, lo que podría representar una respuesta adaptativa para vencer la deficiencia de NA en la sinapsis. En relación con esto, está bien reconocida que la presencia de ansiedad en los pacientes deprimidos puede incrementar el riesgo de suicidio.<sup>(17)</sup> En los suicidas se ha encontrado un aumento en la actividad de la tirosina-hidroxilasa (interviene en la síntesis de NA y dopamina), que se acompaña de un incremento de los autorreceptores alfa-2. Estos cambios reflejarían un incremento inicial en la estimulación del locus coeruleus seguida de un déficit de NA.<sup>(18)</sup>

## EL SISTEMA DOPAMINERGICO

Estudios recientes dan evidencia de que la densidad de los receptores muscarínicos está aumentada en las regiones límbicas de pacientes deprimidos que han muerto por suicidio. Se asume que hay una actividad colinérgica incrementada en estos casos. Interesantemente, la hiperactividad colinérgica reduce la actividad noradrenérgica y precipita el cuadro depresivo.<sup>(14)</sup> Por otro lado, también se han hecho investigaciones sobre otro neurotransmisor muy importante en el sistema nervioso central. Las exploraciones que se han realizado sobre el sistema dopaminérgico han concluido que en los pacientes deprimidos con conducta suicida, la administración de apomorfina (agonista de dopamina a nivel hipotalámico) produce una respuesta aplanada de hormona de crecimiento.<sup>(19)</sup> Además, se han comunicado en la literatura hallazgos de niveles de metabolitos de dopamina (DA) disminuidos en el LCR y las regiones límbicas de pacientes deprimidos que intentaron el suicidio, al margen del tratamiento farmacológico.<sup>(20)</sup> Asimismo, se ha reportado

que en los pacientes deprimidos que cometieron suicidio se registró una disminución de la densidad del transportador de DA y un aumento en la ligazón de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> en la amígdala.<sup>(21)</sup> En conclusión, estos datos aportan evidencias sobre un déficit de DA cerebral en pacientes que cometen suicidio.

## OMEGA-3 Y BDNF

Trabajos recientes informan que el consumo frecuente de pescado rico en omega-3 ( $\omega$ -3) se asocia a un menor riesgo de suicidio en la población general. Hace poco se ha revelado que en una población china, los intentos de suicidio se correlacionan con niveles bajos de omega-3 en los eritrocitos. Asimismo, se ha reportado una mayor ocurrencia de suicidios violentos en las estaciones del año en las que el consumo de omega-3 es bajo.<sup>(22)</sup>

El BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) es una neurotrofina muy abundante en el cerebro que últimamente está siendo relacionada con la fisiopatología de los trastornos depresivos y de ansiedad. Se ha reportado que la merma de los niveles de BDNF se asocia a la conducta suicida, sin diferencias entre intentos fatales e intentos no-fatales. Asimismo, los niveles deficitarios de BDNF y neurotrofina-3 en el hipocampo y en la corteza prefrontal se correlacionan con la conducta suicida en pacientes sin medicación y al margen del tipo de diagnóstico.<sup>(23,24)</sup> Una investigación reciente sugiere que la reducción de BDNF en el plasma está relacionada con la conducta suicida en pacientes con depresión mayor y que esta neurotrofina podría ser un marcador biológico de la depresión que cursa con sintomatología suicida.<sup>(25)</sup>

## TRANSDUCCION DE SEÑALES

Últimamente, se están realizando estudios a nivel molecular que identifican las vías de transducción de señales que podrían subyacer a diferentes estados psicopatológicos. En la corteza prefrontal de adolescentes que fallecieron por suicidio, se encontró una actividad disminuida de la proteína cinasa C (PKC) en las fracciones de membrana y citosol.<sup>(26)</sup> En un estudio semejante, se llegaron a las mismas conclusiones en una muestra de suicidas que no habían recibido antidepressivos.<sup>(27)</sup> Otra de las cascadas de señales mejor identificadas es la MAP/ERK (*mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase*) que tiene un papel crítico en la diferenciación y supervivencia neuronales, incluyendo la plasticidad sináptica y las funciones de aprendizaje y memoria. Hace poco se observó que la

activación de ERK-1/2, un componente corriente abajo de la vía ERK, está significativamente reducida en el tejido post mórtem de víctimas suicidas. Los mismos autores también acaban de reportar una reducción selectiva de la actividad catalítica y la expresión de B-Raf pero no de Raf-1, lo que los lleva a la sugerencia de que B-Raf podría tener un papel importante en la alteración de la vía ERK-MAP cinasa en el cerebro de los pacientes suicidas y, por lo tanto, en la fisiopatología del suicidio.<sup>(28)</sup>

## CITOCINAS Y SISTEMA ADRENAL

Una investigación muy interesante ha llevado a la conclusión de una elevación en la expresión de citocinas en la corteza orbitofrontal de víctimas de suicidio y que esto es confirmatorio de la asociación de las alergias con el suicidio.<sup>(29)</sup>

A pesar del riesgo de suicidio en los pacientes con depresión mayor, los clínicos carecen de predictores que cuantifiquen dicho riesgo. Se conoce que en pacientes víctimas de suicidio existen niveles elevados de hormona liberadora de corticotropina en el LCR, en comparación con muertes súbitas de controles médicos.<sup>(30)</sup> Recientemente, un estudio con 78 pacientes hospitalizados con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor o trastorno esquizoafectivo, tipo depresivo, encontró que el riesgo de suicidio era 26,8% en los 32 pacientes que mostraron la prueba de supresión a dexametasona anormal, comparado con solo el 2,9% entre los que tenían la prueba normal. Los autores concluyen que la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal puede significar una herramienta predictiva de conducta suicida más poderosa que los criterios clínicos hoy en uso.<sup>(31)</sup>

## ANTIDEPRESIVOS

Desde la introducción de los inhibidores de la recaptación de 5HT, en la década de los 80, ha habido controversias sobre la posibilidad de que estos fármacos puedan inducir conductas o ideas suicidas. Como prueba de su inocuidad, un trabajo reportó que paroxetina redujo la conducta suicida en pacientes sin depresión mayor; pero, con intentos de suicidio repetidos.<sup>(32)</sup> Por lo tanto, parece que se ha llegado a un consenso de que la inducción de ideación y conducta suicidas por estos antidepresivos es infrecuente (4% con los antidepresivos vs. 2% con placebo), y el riesgo es mayor al inicio del tratamiento o con el ajuste de la dosis. En relación a esto, durante el estudio STAR-D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) se determinó el

genotipo de 1 915 participantes para estudiar 68 genes candidatos. Se encontraron dos marcadores en los genes GRIA3 y GRIK2, que codifican para receptores ionotrópicos glutamatérgicos que estaban asociados a ideación suicida emergente durante el tratamiento con citalopram, que fue el inhibidor de recaptación de 5HT seleccionado como primer nivel de manejo.<sup>(33)</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van Heeringen C. Suicide in adolescents. *Int Clin Psychopharm.* 2001;16:S1-S6.
2. Mann J, Malone K, Sweeney J, et al. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:576-582.
3. Nordstrom P, Samuelsson M, Asberg M, et al. CSF concentrations of 5HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav.* 1994;24:1-6.
4. Samuelsson M, Jokinen J, Nordstrom A, et al. CSF 5HIAA, suicide intent and hopelessness in the prediction of early suicide in male high-risk suicide attempters. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:44-47.
5. Tyano S, Zalsman G, Ofek H, et al. Plasma serotonin levels and suicidal behaviour in adolescents. *Eur Neuropsychopharm.* 2006;16:49-57.
6. Nielsen D, Goldman D, Virkkunen M, et al. Suicidality and 5-hydroxyindolacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:34-39.
7. van Praag H. Serotonergic mechanisms and suicidal behaviour. *Psychiatr Psychobiol.* 1988;3:335-346.
8. Cremniter D, Jamain S, Kollenbach K, et al. CSF 5HIAA levels are lower in impulsive as compared to non-impulsive violent suicide attempters and control subjects. *Biol Psychiatr.* 1999;45:1572-1579.
9. Schatzberg A. Pharmacological principles of antidepressant efficacy. *Human Psychopharmacol Clin Exp.* 2002;17:S17-S22.
10. Mann J, Underwood M, Arango V. Postmortem studies of suicide victims. En: Watson S (Ed). *Biology of schizophrenia and affective disease.* Washington D.C.: American Psychiatric Press; 1996. p. 197-222.
11. Li D, He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5HTT) and suicidal behaviour. *Mol Psychiatry.* 2007;12:47-54.
12. Gonda X, Fountoulakis K, Lazaris J. Biochemical, neuroanatomical and genetic factors of suicide. The Tenth International Review of Bipolar Disorders Congress. Budapest, 2010.
13. Young K, Bonkale W, Holcomb L, et al. Major depression, 5HTTLPR genotype, suicide and antidepressant influences on thalamic volume. *Br J Psychiatry.* 2008;192:285-289.
14. Leonard B. *Fundamentals of Psychopharmacology.* Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
15. Meana J, Barturén F, García Sevilla J. Alpha-2 adrenoceptors in the brain of suicide victims: Increased receptor density associated with major depression. *Biol Psychiatry.* 1992;1:471-490.
16. Spyrali C, Fibiger H. Functional evidence for subsensitivity of noradrenergic alpha-2 receptors after chronic desipramine treatment. *Life Sci.* 1980;27:1863-1867.
17. Placidi G, Oquendo M, Malone K, et al. Anxiety in major depression: Relationship to suicide attempts. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1614-1618.
18. Nemeroff C. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacology Bull.* 2002;36:6-23.
19. Anseau M, von Frenkel R, Cerfontaine J, et al. Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br J Psychiatry.* 1988;153 65-71.

20. Bowden C, Cheetham S, Lowther S, et al. Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain Res.* 1997;769:135-140.
21. Klimek V, Schenck J, Han H, et al. Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nucleus in major depression: A post-mortem study. *Biol Psychiatry.* 2002;52:740-748.
22. Mazza M, Pomponi M, Janiri L, et al. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: An overview. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatr.* 2007;31:12-26.
23. Dwivedi Y, Rizavi H, Conley R, et al. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in post-mortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:804-815.
24. Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in post-mortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;136:29-37.
25. Kim Y, Lee H, Won S, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behaviour in major depression. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatr.* 2007;31:78-85.
26. Pandey G, Dwivedi Y, et al. Protein kinase C in the post-mortem brain of teenage suicide victims. *Neurosci Lett.* 1997;228:111-114.
27. Coull M, Lowther S, Katona C, et al. Altered brain protein kinase C in depression: A post-mortem study. *Neuropsychopharmacol.* 2000;10:283-288.
28. Dwivedi Y, Rizavi H, Conley R, et al. ERK MAP kinase signaling in post-mortem brain of suicide subjects: Differential regulation of upstream Raf kinases Raf-1 and B-Raf. *Mol Psychiatry.* 2006;11:86-98.
29. Tonelli L, Stiller J, Rujescu D, et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117:198-206.
30. Arato M, Banki C, Bissette G, et al. Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatr.* 1989;24:355-359.
31. Coryell W, Schlesser M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry.* 2001;158:748-753.
32. Verkes R, van der Mast R, Hengeveld M, et al. Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry.* 1998;155:543-547.
33. Laje G, Paddock S, Manji H, et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1530-1538.