



ENCUENTROS EN PSIQUIATRÍA

De la antropología a la investigación
y clínica de la conducta suicida

vol. **9**

José Giner
Antonio Medina
Lucas Giner

9 De la antropología a la investigación y clínica de la conducta suicida

xxx



**ENCUENTROS
EN PSIQUIATRÍA**

De la antropología a la investigación
y clínica de la conducta suicida

vol.

9

José Giner
Antonio Medina
Lucas Giner

Título: **DE LA ANTROPOLOGÍA A LA INVESTIGACIÓN Y CLÍNICA DE LA CONDUCTA SUICIDA
(Encuentros en Psiquiatría)**

© Copyright Contenidos 2019: Los autores

© Copyright Edición 2019: Adamed

ISBN: 978-84-17524-23-4

Servicios Editoriales: **Canal Editorial**

Avda. Europa 16, chalet 13

28224 Pozuelo de Alarcón. Madrid

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

"Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de ADAMED, patrocinador de la obra."

ÍNDICE DE AUTORES

EDITORES:

José Giner Ubago

Catedrático de Psiquiatría. Universidad de Sevilla

Antonio Medina León

Catedrático de Psiquiatría. Universidad de Córdoba

Lucas Giner Jiménez

Profesor Contratado Doctor. Universidad de Sevilla

Icía Abad Acebedo

Servicio de Salud del Principado de Asturias

Cecilio Álamo González

Catedrático Universitario de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

Enrique Baca García

Departamento Psiquiatría, Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Hospital Universitario Infanta Elena, Hospital General de Villalba, Departamento Psiquiatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERSAM

Sofian Berrouguet

Unidad de Psiquiatría. Hospital de Brest. Francia

Julio Bobes García

Área de Psiquiatría. Universidad de Oviedo (CIBERSAM). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo, España.

Fiona Capp

Unidad de Psiquiatría. Hospital de Brest. Francia

Philippe Courtet

*Université Montpellier
Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier. Francia*

Lorena de la Fuente Tomás

Área de Psiquiatría. Universidad de Oviedo. Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo, España.

Leticia García-Álvarez

Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo, España.

M^a Paz García-Portilla

Área de Psiquiatría. Universidad de Oviedo (CIBERSAM). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo, España.

Lucas Giner Jiménez

Departamento de Psiquiatría. Universidad de Sevilla

Leticia González Blanco

Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Servicio de Salud del Principado de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo, España.

Julio Guija Villa

Instituto de Medicina Legal de Sevilla. Departamento de Psiquiatría Universidad de Sevilla

María José Jaén Moreno

Instituto de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Profesora Interina de Psiquiatría. Universidad de Córdoba

Luis Jiménez Treviño

Médico Psiquiatra. Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo. CIBERSAM. Servicio de Salud del Principado de Asturias.

Antonio Leal Micharet

Unidad Ambulatoria de Psiquiatría y Salud Mental de la Infancia, Niñez y Adolescencia. Badajoz. Servicio Extremeño de Salud (SES).

Rafael Lillo Roldán

Profesor Titular de Psiquiatría. Universidad de Córdoba

Pablo Malo Ocejo

Psiquiatra Facultativo Especialista de Área. CSM Bombero Etxaniz. Red de Salud Mental de Bizkaia

Beatriz Martín Morgado

Unidad Ambulatoria de Psiquiatría y Salud Mental de la Infancia, Niñez y Adolescencia. Badajoz. Servicio Extremeño de Salud (SES).

Antonio Medina León

Catedrático de Psiquiatría. Universidad de Córdoba

Índice de autores

Isabel Menéndez-Miranda

Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Servicio de Salud del Principado de Asturias. España
José Ramón Gutiérrez Casares

Unidad Ambulatoria de Psiquiatría y Salud Mental de la Infancia, Niñez y Adolescencia. Badajoz. Servicio Extremeño de Salud (SES).

María José Moreno Díaz

Profesor Titular de Psiquiatría. Universidad de Córdoba

Daniel Núñez Gutiérrez

Facultad de Psicología. Universidad de Talca. Chile.

Emilie Olié

Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier (CHU Montpellier)

Julia Picazo Zappino

Médico Psiquiatra, Clínica López Ibor de Madrid. Colaboradora Honorífica en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad Complutense de Madrid.

Francisco Javier Pino Calderón

Unidad Ambulatoria de Psiquiatría y Salud Mental de la Infancia, Niñez y Adolescencia. Badajoz. Servicio Extremeño de Salud (SES).

Julia Rodríguez-Revuelta

Área de Psiquiatría. Universidad de Oviedo. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo, España.

Pilar Alejandra Sáiz Martínez

Área de Psiquiatría. Universidad de Oviedo (CIBERSAM). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo, España.

Francesco del Santo

Servicio de Salud del Principado de Asturias. España.

Julio Seoane Rey

Catedrático de Psicología Social. Universidad de Valencia

Reyes Vázquez Estévez

Unidad de Psiquiatría. Hospital de Llerena. España

Diego de la Vega Sánchez

FEA, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Ángela Velasco Iglesias

Área de Psiquiatría. Universidad de Oviedo. Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Oviedo, España.

Cristina Zaragoza Arnáez

Farmacéutica. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

*"...Un tiempo para nacer y un tiempo para morir,
un tiempo para matar y un tiempo para sanar,
un tiempo para reír y un tiempo para llorar,
un tiempo para abrazarse y un tiempo para despedirse,
un tiempo para amar y un tiempo para odiar..."*

Eclesiastés 3

Prologar la novena edición del libro de ponencias de **Los Encuentros Nacionales en Psiquiatría: Conducta suicida**, no resulta nada fácil. Y no lo es, porque el paso de los años, con tanta aportación científica y antropológica como se ha vertido en estos encuentros nacionales, va mermando la capacidad de efectuar un análisis individualizado de cada jornada.

Tal vez, la plegaria del Eclesiastés reseñada más arriba nos pueda ayudar un poco si le damos el sentido que parece expresar. Una vida está llena de momentos para todo, que a casi todo da tiempo en eso que A. Camus denominaba «vivir la vida y por tanto la muerte con sentido». La vida es muy compleja en cualquiera de sus momentos, y cuando se está enfermo se dificultan aún más los entramados de vivencias que ocupan y dan sentido al acto de hacer, al movimiento motivado que denominamos acciones conductuales. La enfermedad física, aunque dolorosa, puede incluso servir para encontrar sentido a parte o a toda una vida y reemprender con coherencia el camino detenido.

En otras ocasiones, hemos hablado de las dimensiones de espacio y tiempo en la vida vivida de las personas. Consideramos que la dimensión tiempo es mucho más importante que la del espacio para el análisis estructural de las vivencias, sean alegres o tristes. Aunque la existencia transcurra en el espacio y sus coordenadas geográficas, es el tiempo el que su marca ritmo. El tiempo se enseñoorea de nuestra vida y es en el tiempo de los afanes diarios donde los acontecimientos se producen dejando que nuestro proyecto de vida se desarrolle o se estanque. El hombre solo dispone del tiempo pasado, son los que denominamos recuerdos y del «momento» presente, el futuro elongado es una ilusión de supervivencia.

Nada de lo dicho sirve para interpretar las vivencias de los pensamientos en la enfermedad mental. La enfermedad mental, decía Ey, desestructura toda la vida psíquica, nada puede ser interpretado en la agonía de la angustia, en la oprimente tristeza o en el seno de los delirios o el derrumbe de la luz o el campo de la conciencia. La enfermedad mental es alienación. La enfermedad mental es vivir en el surco equivocado de la realidad consensuada.

Prólogo

Partiendo de esa premisa en estas novenas jornadas se reunieron las ponencias más existenciales y comprensivas como: «El suicidio desde otro punto de vista» junto a ponencias más clínicas y las últimas novedades en la investigación de la conducta suicida. Todas se han incluido a la hora de extractar, como viene siendo habitual, aquellas contribuciones que nos han parecido más sobresalientes.

José Giner, Antonio Medina y Lucas Giner

Editores

SUMARIO

INTRODUCCIÓN

I. EL SUICIDIO DESDE OTRO PUNTO DE VISTA

- 1. EVOLUCIÓN Y ANTROPOLOGÍA DEL SUICIDIO** **13**
Pablo Malo Ocejo
- 2. EUTANASIA, SUICIDIO ASISTIDO
E IMPLICACIONES PREVENTIVAS** **29**
Philippe Courtet, Emilie Olié y Lucas Giner
- 3. NACER, VIVIR, MORIR ¿QUIÉN DECIDE?** **39**
Julio Seoane

II. LA CLÍNICA DEL DÍA A DÍA EN LA CONDUCTA SUICIDA

- 4. LA CONDUCTA SUICIDA COMO COMPLICACIÓN
DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE** **51**
*Pilar A Sáiz, Julia Rodríguez-Revuelta, Ángela Velasco, Lorena de la Fuente,
Leticia González Blanco, Leticia García Álvarez, Luis Jiménez-Treviño,
Isabel Menéndez-Miranda, Paz García-Portilla González, Julio Bobes García*
- 5. ACONTECIMIENTOS VITALES Y RIESGO SUICIDA** **57**
Enrique Baca García
- 6. PSICOSIS DE INICIO EN LA INA. RIESGO SUICIDA
EN LOS PRIMEROS EPISODIOS: INTERVENCIÓN PRECOZ** **65**
*José Ramón Gutiérrez Casares, Francisco Javier Pino Calderón,
Beatriz Martín Morgado, Antonio Leal Micharet, Daniel Núñez Gutiérrez*

III. NEUROBIOLOGÍA DE LAS CONDUCTAS SUICIDAS

- 7. NEUROBIOLOGÍA DE LAS CONDUCTAS SUICIDAS** **81**
Cecilio Álamo González y Cristina Zaragoza Arnáez

Sumario

IV. RESULTADOS DE INVESTIGACIONES EN CURSO SOBRE CONDUCTA SUICIDA	
8. ¿SON ÚTILES LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN PERIFÉRICA EN LA PREVENCIÓN DEL COMPORTAMIENTO SUICIDA?	141
<i>Julia Rodríguez-Revuelta, Iciar Abad, Ángela Velasco, Lorena de la Fuente, Leticia González-Blanco, Francesco del Santo, Isabel Menéndez-Miranda, Leticia García-Álvarez, Paz García-Portilla, Pilar A Sáiz, Julio Bobes</i>	
9. CARACTERÍSTICAS COMPORTAMENTALES EN EL SUICIDIO CONSUMADO ESTUDIADAS A TRAVÉS DE LA AUTOPSIA PSICOLÓGICA	149
<i>Diego de la Vega Sánchez, Julio Guija Villa, Lucas Giner Jiménez</i>	
10. NUEVAS TECNOLOGÍAS Y EVALUACIÓN CLÍNICA EN PSIQUIATRÍA	159
<i>Sofian Berrouiguet, Reyes Vázquez Estévez, Fiona Capp, Enrique Baca García</i>	
11. UN ANÁLISIS HISTÓRICO DE LAS IDEAS SOBRE EL SUICIDIO EN OCCIDENTE DEL SIGLO XXI	165
<i>Julia Picazo Zappino</i>	
V. LA SOLUCIÓN ES EL SUICIDIO: HISTORIA NEGRA DEL ROCK	
12. LA SOLUCIÓN ES EL SUICIDIO: HISTORIA NEGRA DEL ROCK	179
<i>Luis Jiménez Treviño</i>	
VI. CONCLUSIONES	
13. CONCLUSIONES DERIVADAS DE LA DISCUSIÓN GENERAL Y DE LAS PONENCIAS	191
<i>Antonio Medina León, María José Moreno Díaz, Rafael Lillo Roldán, María José Jaén, Lucas Giner Jiménez</i>	

INTRODUCCIÓN

Una de las conductas más perturbadoras que se pueden observar en la vida cotidiana es la suicida. Aunque es un fenómeno universal, no existe consenso para responder, de forma taxativa, con un "qué" y con un "por qué" únicos al fenómeno suicida.

No puede existir conducta suicida sin una mínima ideación anterior de aquella. Aún en los suicidios más impulsivos, existe un lapso temporal mínimo en el que el sujeto "se representa" su muerte. Es por esto por lo que la ideación suicida, con sus diferentes elementos de estructuración genética, es considerada por muchos autores el mejor predictor de suicidio.

El desvelamiento completo del suicidio, por su carácter multicausal, es imposible en una recortada exposición. Los suicidios consumados y los intentos de suicidio constituyen un conglomerado poblacional con grandes dificultades metodológicas.

Hace muchos años, uno de nosotros planteaba en un escrito que los dos aspectos a puntualizar en las metodologías de acercamiento al estudio del fenómeno suicida eran el procedimiento para el diagnóstico del suicidio y los estudios globales sobre las conductas suicidas.

No se puede olvidar que, cuando se habla de suicidio, estamos utilizando unas connotaciones temporales e intencionales, es decir, solo después de que una persona comunica su intención de suicidarse y hace un intento para lograr morir le aplicamos el calificativo suicida, así pues parece que la definición es *a posteriori* y meramente descriptiva.

El problema conceptual se agrava por el hecho de que si el suicidio tiene éxito no podemos saber cuál era la auténtica intención del individuo al cometerlo (matarse o llamar la atención), sobre todo, cuando el acto toma la apariencia de un accidente. Por lo tanto, tenemos que tener presente que cuando utilizamos el calificativo de suicidio o suicida, lo hacemos como una definición *a posteriori* de una conducta que no nos aporta nada sobre la conducta misma.

Por tanto, nos parece evidente que el concepto de suicidio que se tenga de los diferentes métodos utilizados normalmente por los países para llegar al dictamen de suicidio y las diferencias en la reacción de las personas encargadas, en último extremo, de determinar si aquella muerte obedece o no a un suicidio, van a tener grandes efectos sobre las tasas oficiales de suicidio.

Ahora bien, estos problemas no descartan la función de la estadística que debe de servirnos, no solo para descubrir grupos de población de alto riesgo suicida, de gran utilidad para la prevención del suicidio, sino también para proporcionarnos datos para probar hipótesis acerca de la definición y etiología del suicidio, así como para servir de soporte crítico a nuestras propias investigaciones en este campo.

Las consecuencias de una conducta suicida están implícitas en las características de dicha conducta, pero también van a intervenir otros factores totalmente independientes al autor del acto. Por muy bien planificada que se tenga la acción suicida, el azar siempre puede intervenir en uno u otro sentido; así, la intervención de otras personas de forma casual y oportuna hacen que los resultados letales de una conducta suicida se conviertan en inofensivos; y por el contrario, la no intervención de personas allegadas con los que se contaba, hacen mortal un simple gesto o amenaza demostrativa de suicidio.

Sin embargo, aunque esto no es una verdad absoluta a nivel individual, no ocurre lo mismo a nivel de población. Cualquier estudio estadístico pone en evidencia que aquellos suicidios "consumados" en relación con los "no consumados", reciban estos el calificativo que fuera (suicidios frustrados, intentos de suicidio, tentativas graves de suicidio), son poblaciones significativamente diferentes en relación a las variables sexo, estado civil, edad, diagnóstico psiquiátrico y medio utilizado. Esto no puede ser interpretado más que de una forma, los que se suicidan no pertenecen a la misma población, estadísticamente considerada, que aquellos que no mueren en el intento aunque, lógicamente, exista cierto solapamiento en ambas poblaciones. Es decir, algunos de los que mueren no les "pertenece" estar ahí y otros, muy pocos, de los no consumados, tampoco "deberían" estar entre los vivos.

Este hecho viene avalado, igualmente, por otros datos. Así los estudios catamnésicos de personas con acciones suicidas no consumadas demuestran que, aproximadamente, el 5% mueren al reincidir en su conducta suicida, aunque siempre se les podrá criticar el tiempo de seguimiento; sin embargo, aquellos trabajos anamnésicos, que no pueden tener ese tipo de crítica, encuentran que los suicidios consumados dan una cifra del 9% de intentos no consumados de suicidios previos. Si a este hecho le añadimos que la proporción de tentativas y suicidios consumados es de 10 a 1, fácilmente podemos deducir que la franja de solapamiento de ambas poblaciones oscila, dependiendo de la perspectiva y metodología utilizada, entre un 5-10%. Es decir, entre el 90-95% de los suicidios consumados no tienen nada que ver con los "intentos", ni estos con aquellos.

Esto que resulta evidente, se olvida con facilidad. Así las investigaciones psicodinámicas, las fantasías de muerte, los intentos de "comprensión" íntima de la dinámica suicida etc., que se realizan, son mucho más fáciles de hacer en enfermos tras tentativas más o menos graves de suicidio y esto, que es totalmente válido, se empaña cuando los resultados y las conclusiones se extrapolan a los suicidas.

José Giner, Antonio Medina y Lucas Giner

EL SUICIDIO DESDE OTRO PUNTO DE VISTA



Evolución y antropología del suicidio

P. Malo Ocejo

"El ser humano no puede soportar demasiada realidad"

T.S.Eliot. *Burnt Norton* (1935). *Four Quartets*

INTRODUCCIÓN

El suicidio supone un rompecabezas para la teoría evolucionista. La idea de la selección natural de Darwin, tiene sus raíces en la noción de Thomas Malthus que existe una tensión entre la ilimitada capacidad de reproducción de los organismos, y los recursos disponibles en el ambiente. Si los organismos no tuvieran impedimentos, se reproducirían a una tasa geométrica hasta agotar los recursos disponibles. Tarde o temprano se llegaría a un punto en el que toda la descendencia no podría sobrevivir, y se produciría una competición que ganarían los que tuvieran las características que favorecieran una mejor adaptación al ambiente. Si un organismo transmite a su descendencia una característica heredable que les da alguna ventaja en esa lucha, esa característica se extendería gradualmente a toda la población. Al contrario, cualquier rasgo heredable que disminuya las posibilidades reproductivas de la descendencia sería erradicado. Por tanto, si la selección natural implica la supervivencia de los más adaptados, ¿cómo se explica el éxito de un organismo que, como rasgo fenotípico, puede deliberadamente eliminarse a sí mismo de esta competición?

Algunos pueden argumentar que el suicidio no necesita una explicación evolucionista, algo en la línea de que la aparición de un supuesto libre albedrío y de la cultura nos coloca al margen de las leyes de la naturaleza. Se puede defender que el suicidio se debe a memes perjudiciales de igual manera a como se está transmitiendo, por ejemplo, el meme de no tener hijos. Es verdad que la cultura nos da un margen de libertad frente a las limitaciones biológicas pero, a la larga, la cultura que favorezca un mayor éxito reproductivo es la que va a predominar. Como decían Lumsden y E.O. Wilson, los genes sujetan a la cultura con una correa.¹ Podemos darle muchas vueltas a la longitud de la correa, a que la cultura también sujeta a los genes, a que genes y cultura co-evolucionan y todo lo que queramos, pero al final, los genes tienen la última palabra. Culturas que favorezcan la contracepción y menores tasas de fertilidad serán desplazadas por culturas con mayor fertilidad. La demografía se impone. Es difícil ver cómo la suicidalidad puede mantenerse al margen de las presiones selectivas: en algún punto el más autodestructivo sería desplazado por el que más se auto-conservara o protegiera.

Por otro lado, la suicidalidad parece reunir las tres características necesarias para que actúe la selección natural: variabilidad, heredabilidad y un efecto diferencial sobre la supervivencia y reproducción. La variabilidad se puede observar en la diferente propensión al suicidio que se da entre diferentes individuos, culturas, naciones y grupos étnicos. Esta variabilidad parece tener un componente genético: el suicidio ocurre en familias, lo cual no

prueba que sea influido por los genes, pero tenemos estudios de gemelos, de adopción² y de GWAS,³ estudios de asociación en todo el genoma- que encuentran una heredabilidad del 30-55%, aunque no son definitivos. No está claro qué es lo que se hereda porque también sabemos que los trastornos mentales son heredables y se asocian a riesgo de suicidio, pero según algunos de estos estudios, incluso descontando la heredabilidad de los trastornos psiquiátricos seguiría habiendo una heredabilidad del suicidio. No sabemos si esa heredabilidad tiene que ver con una mayor propensión a la impulsividad o a la agresividad, por ejemplo, pero parece haber acuerdo en que es significativa y eso requiere una explicación. La repercusión sobre la supervivencia es también evidente.

Tomadas en conjunto, la variabilidad, heredabilidad y repercusión sobre supervivencia y reproducción de la suicidalidad sugieren que la selección natural habría debido actuar según lo esperado, y haber favorecido la descendencia de los menos suicidas con la eventual erradicación de la conducta. Que no lo haya hecho así sugiere que, paradójicamente, existen mecanismos evolutivos que mantienen la suicidalidad en las poblaciones humanas. Un rasgo se mantiene en la población sólo si no es eliminado por la selección natural.

También tenemos datos de que la suicidalidad es universal en la especie humana y que ha existido en todas las culturas, tiempos y lugares, aunque esto es imposible de probar con total seguridad. Parecen existir tabúes y prohibiciones con respecto al suicidio en la mayoría de las culturas lo que no tendría sentido si no existiera el riesgo. Se ha informado de que el suicidio es desconocido entre los Andamanese y entre los iKung, y también entre los Alorese y los Zuni, pero es dudosa la credibilidad que podemos dar a estas informaciones.⁴ Por un lado, ausencia de evidencia no es lo mismo que evidencia de ausencia, pero por otro, algunos antropólogos han afirmado cosas sorprendentes sobre algunas poblaciones que luego se ha demostrado, con más datos, que no eran ciertas. Históricamente, la primera referencia al suicidio se encuentra en un poema de hace 4.000 años en Egipto⁵ y también procede de Egipto la primera nota de suicidio⁶ y luego el suicidio persiste en toda la literatura de todas las naciones. También existe en las sociedades de cazadores y recolectores actuales y todo ello nos sugiere que probablemente el suicidio surgió en época ancestral y que ha perdurado.

Vamos a tocar, pero sin entrar a fondo, en un tema que desde luego, es importante para la comprensión evolutiva del suicidio, ya que poder demostrar un precedente filogenético sería fundamental. Se trata del polémico asunto de si existe el suicidio en los animales, debate que divide a los autores. Para empezar, el juicio final sobre este tema depende de la definición de suicidio que empleemos. Si utilizamos la que utiliza Soper, del que luego hablaremos, suicidio es "la muerte auto-infligida de forma deliberada e intencional". Lógicamente, juzgar intencionalidad y deliberación en animales sin lenguaje es entrar en un terreno muy resbaladizo. La opinión de Soper es que no existe el suicidio definido de esta manera en animales y que el suicidio es una conducta exclusiva de la especie humana. Al que quiera entrar más a fondo en la materia le recomiendo estos tres artículos de Antonio Preti⁷⁻⁹ y el debate entre el filósofo David Peña-Guzmán,¹⁰ que defiende un continuo entre la conducta suicida en animales no humanos y en humanos y el propio Soper junto con Tod Shackelford,¹¹ que la circunscriben a los humanos.

Es importante también conocer algunos datos sobre la epidemiología del suicidio. No menos del 1,4% de todas las muertes se atribuyen al suicidio, unos 800.000 al año, lo que supone que muere más gente por suicidio que por guerras y homicidios juntos, según datos de la ONU.¹² Sin embargo, la incidencia real es probablemente mayor porque muchos accidentes pueden ser en realidad suicidios y porque, debido al estigma asociado al suicidio en muchas culturas, los familiares pueden ocultar la verdadera causa de la muerte. Las muertes por suicidio son la punta del iceberg de unas conductas suicidas que son mucho más frecuentes. Se estima que por cada suicido consumado ocurren 20-25 intentos y que el 2,7% de la población mundial ha intentado quitarse la vida en algún momento de su vida, el 0,4% en un periodo de un año.

Con respecto a la prevención del suicidio hay que decir que no tenemos suficientes conocimientos para predecirlo. Se han identificado muchos factores de riesgo, pero el 95% de las personas consideradas como de alto riesgo para el suicidio no se suicidan. Cuando se clasifica a los sujetos en grupos de alto o de bajo riesgo de suicidio la mayoría de suicidios (86%) se producen en el grupo de bajo riesgo.¹³ La razón principal de esta baja capacidad de predicción es que el suicidio es un suceso relativamente raro con respecto a las ideas de suicidio y los intentos de suicidio, es decir, la mayoría de los que tienen ideas de suicidio nunca van a actuar en base a ellas, y lo mismo ocurre con la mayoría de los que han realizado intentos de suicidio (y éste es el factor de riesgo más conocido).

HIPÓTESIS EVOLUCIONISTAS SOBRE EL SUICIDIO

A la hora de explicar la capacidad humana para el suicidio desde un punto de vista evolucionista tenemos básicamente tres opciones: que se trate de una adaptación, que sea un subproducto o que sea simplemente ruido. No hay otros mecanismos conocidos por los que una característica, sea fisiológica o conductual, pueda ser transmitida genéticamente de generación en generación. Una adaptación es una característica heredada que llega a ser propia de la especie por un proceso de selección natural en el pasado, debido a las ventajas adaptativas que proporciona a la descendencia que la recibe. El ojo es una adaptación, por ejemplo. Es importante darse cuenta de que las adaptaciones no tienen por qué estar presentes desde el nacimiento. Por ejemplo, la locomoción sobre dos piernas es una adaptación humana pero los niños no empiezan a andar hasta el año de edad, aproximadamente. Lo mismo ocurre con los pechos y otras características sexuales secundarias que no aparecen hasta la adolescencia.

Otra posibilidad sería que la capacidad para el suicidio fuera un sub-producto de una adaptación, es decir, que la característica en cuestión no ha sido seleccionada por la selección natural directamente sino que va, por así decirlo, en un paquete con otra característica que sí ha sido seleccionada. En este caso la característica no es beneficiosa por sí misma, sino que va asociada a algo que sí es beneficioso y por lo tanto ha sido elegido por la selección natural. Un ejemplo podría ser el color blanco de los huesos, o el ruido que hace el corazón al latir. La selección natural no ha elegido directamente el color blanco de los huesos sino la consistencia que aporta el calcio de los huesos y el color blanco es secundario. La susceptibilidad humana a los dolores lumbares y de espalda se supone que no tiene

ninguna ventaja adaptativa directa sino que es un efecto secundario de nuestra postura erguida. Una explicación del suicidio como sub-producto iría en la línea de que es un coste a pagar por otras conductas que sí son ventajosas.

El tercer producto de un proceso evolucionista sería el ruido o los efectos al azar. El ruido puede ser debido a mutaciones al azar que no aportan ni quitan eficiencia al diseño de un organismo, a lo que se llama deriva genética. Estos efectos neutrales pueden pasar de generación en generación si no dañan el funcionamiento de las adaptaciones. El ruido se diferencia del sub-producto en que no está vinculado a aspectos adaptativos, sino que es independiente de esas características.

Que la capacidad para el suicidio sea debida al azar es descartable por varias razones. En primer lugar, el suicidio no es algo que ocurra en algunas poblaciones aisladas o en determinados lugares, sino que como hemos discutido previamente, parece ser algo universal, lo que sugiere que la mente humana se ha visto sometida en todas partes a las mismas presiones evolutivas. En segundo lugar, el suicidio no es neutral desde el punto de vista reproductivo, sino que es perjudicial y eso no encaja con una deriva al azar. En tercer lugar, las características que ocurren por azar en una población suelen ser transitorias, pero el registro histórico indica que la suicidalidad es una característica permanente de nuestra especie. Descartado el ruido, nos quedarían la adaptación y el sub-producto como fenómenos explicativos de la capacidad humana para el suicidio.

Hay que decir que los psicólogos evolucionistas no han estudiado muy a fondo el suicidio. Que yo conozca, sólo hay dos autores que se han dedicado en profundidad a este problema y son los que vamos a ver en este artículo. Uno de ellos, Denys deCatanzaro concibe la capacidad para el suicidio como adaptación, mientras que el otro, Clifford Alan Soper, la considera un sub-producto. Denys deCatanzaro tiene varios artículos publicados sobre el asunto y también un libro.¹⁴ Por su parte, Clifford Soper ha dedicado su tesis doctoral a este problema¹⁵ y en este año 2018 va a publicar un libro al respecto.¹⁶

EL SUICIDIO COMO ADAPTACIÓN: DENYS DECATANZARO

Denys deCatanzaro se basa en la teoría de la *inclusive fitness* de Hamilton (que Maynard Smith llamó selección de parentesco) para formular su tesis sobre el suicidio. En biología se entiende por aptitud (*fitness*) la capacidad de un individuo para reproducirse, para pasar sus genes a la siguiente generación. Pero Hamilton descubrió que la reproducción del propio individuo no es la única manera en la que un individuo puede promover el paso de sus genes a la siguiente generación. Dado que sus familiares portan también sus genes en una cierta proporción (por ejemplo, un hermano o un hijo en el 50%) un individuo puede favorecer el paso de sus genes a la siguiente generación, ayudando a la supervivencia y reproducción de sus familiares. A eso se le llama *inclusive fitness* en inglés, que se puede traducir por aptitud inclusiva, eficacia inclusiva o eficacia completa. Personalmente no me gusta la traducción de *fitness* y de *inclusive fitness* al castellano así que las voy a dejar en inglés en el texto porque creo que reflejan mucho mejor el concepto biológico al que hacemos referencia.

En realidad, deCatanzaro explica el suicidio como una sinergia entre factores genéticos, por un lado, y culturales y de aprendizaje por otro. Con respecto a los genes lo que deCa-

tanzaro plantea es que el suicidio ocurre en sujetos que tienen una *fitness* biológica reducida -en comparación con otros individuos de la sociedad- y, por lo tanto, tienen una reducida capacidad para promover la existencia de sus genes en la siguiente generación. Si esto es así, el suicidio no extrae genes del acervo genético de la población porque esos genes no iban a pasar a la siguiente generación dada esa disminución de la *fitness*. Por ello, la selección natural no actúa para prevenir el suicidio. El razonamiento es similar a la explicación que daba George Williams para el envejecimiento o para enfermedades que aparecen en la tercera edad. Cuando nos planteamos por qué se mantiene los genes para la enfermedad de Huntington o para el Alzheimer la explicación evolucionista es que esas enfermedades aparecen después de la edad reproductiva, es decir, que para cuando aparecen los síntomas del Huntington el sujeto ya se ha reproducido. Dicho de una manera coloquial, a la selección natural no le importa mucho lo que nos pase de mayores. Por lo tanto, cualquier condición genética que se exprese una vez que se ha perdido la capacidad reproductiva se podría mantener en la población porque sería, digamos, invisible para la selección natural. El suicidio debería ser raro en sujetos con una buena *fitness*, una buena capacidad de pasar sus genes a la siguiente generación, como efectivamente ocurre.

Un segundo factor, muy importante, que deCatanzaro introduce es el altruismo. Cuando la capacidad reproductiva de un individuo desaparece, la forma en la que puede ayudar a la representación de sus genes en la siguiente generación es ayudar a la reproducción de los familiares que comparten sus genes. La auto-eliminación del individuo se vería favorecida si acarrearía un beneficio para sus familiares (para sus genes). En este sentido, es una realidad clínica la queja de muchos pacientes suicidas de que son una carga para sus familiares y que sus familias estarían mejor si ellos no estuvieran; este tipo de ideas se considera un factor de riesgo y puede explicarse desde la *inclusive fitness*.

Una vez expuesto este razonamiento, deCatanzaro defiende que la mayoría de los factores de riesgo para el suicidio pueden construirse o entenderse como amenazas o reducciones de la *fitness*, y creo que ese punto hay que concedérselo. Sean problemas económicos, la ruptura de una relación de pareja, la muerte de un familiar, etc., la mayoría de los sucesos estresantes o factores desencadenantes del suicidio son reducciones de la *fitness*. El sujeto se ve incapaz en el presente de enfrentarse a las circunstancias y cree que eso va a seguir siendo así en el futuro. Es cierto que el suicidio es más frecuente en casos de enfermedad grave, de ruina económica, que es más frecuente en solteros, divorciados y viudos, en personas mayores, en personas aisladas socialmente sin apoyo social, etc. Todas estas circunstancias pueden leerse, efectivamente, como disminuciones de la *fitness*. Este enfoque podría explicar también la mayor frecuencia del suicidio en hombres. El éxito reproductivo en los hombres depende más del estatus, de su capacidad para conseguir recursos económicos, estudios, etc., cosa que no es tan marcada en las mujeres. Por ello, los eventos adversos que supongan un fracaso en esa competición intrasexual tendrían consecuencias más graves para los hombres.

Pero, aún aceptando la argumentación genética, la realidad es que sólo una minoría de las personas que tienen una reducción de la *fitness* acaban suicidándose por lo que hay que pensar en otros factores que intervienen en el suicidio; y deCatanzaro acepta el papel de la cultura y el aprendizaje. Tenemos datos de que el suicidio se contagia y muchos de los pro-

cedimientos a emplear requieren un aprendizaje. La autodestructividad puede aprenderse y es un hecho que los métodos de suicidio son diferentes en unas culturas y en otras. Es interesante la relación que deCatanzaro plantea entre tecnología y suicidio. El método de suicidio más empleado en el mundo es probablemente el ahorcamiento y ese método requiere una cierta tecnología aunque esa tecnología está disponible desde hace miles de años, por lo menos desde que somos capaces de utilizar ropa o cuerdas. También la utilización de herramientas que corten, venenos, o el fuego requieren un desarrollo tecnológico. Otros medios para el suicidio como el ahogamiento o el salto desde un lugar elevado han estado siempre disponibles. Todo ello nos plantea que la disponibilidad de medios, aunque no es una causa del suicidio, sí puede ser un elemento facilitador de la realización del mismo.

En este sentido, parte de la explicación del suicidio la podríamos buscar también en un desajuste entre el ambiente ancestral en el que nuestros mecanismos psicológicos se desarrollaron y el ambiente actual de las sociedades tecnológicamente desarrolladas. Como comentábamos, ahora disponemos de todo tipo de instrumentos para causar la muerte como medicamentos, coches o armas de fuego que no existían en nuestro ambiente ancestral. Por ejemplo, una discusión o un enfado que en el ambiente ancestral se habría pasado en 15 minutos puede llevar al uso de un arma de fuego o de un veneno altamente tóxico, de los que se usan en agricultura, con consecuencias fatales. Esto ocurriría porque la mente humana no ha tenido tiempo de adaptarse a estas nuevas tecnologías y estos métodos cortocircuitan los mecanismos inhibitorios naturales. Si esto fuera cierto, los suicidios deberían ser más frecuentes en las sociedades modernas y ciertos datos apoyan esa conclusión, pero es un tema que no está lo suficientemente claro. La conclusión más prudente es que la tecnología modifica los métodos de suicidio, pero no está claro que cambie la frecuencia.

Abundando en el desajuste entre nuestros ambientes actuales y nuestros ambientes primitivos, también plantea deCatanzaro el papel del estrés. La especie humana puede ser una especie que está viviendo ahora en un ambiente muy diferente a aquel en el que sus genes fueron seleccionados. Según deCatanzaro, la cultura humana moderna nos coloca en situaciones de estrés para las que no estamos genéticamente preparados. Este punto de vista coincide de alguna manera con el de Durkheim cuando hablaba de las condiciones anómicas de la sociedad moderna donde se ha producido un debilitamiento de los vínculos familiares, sociales, religiosos, del papel de la autoridad, etc. Existen ciertos datos de que esta menor integración del individuo con su grupo, comparada con la que existe en sociedades primitivas, puede correlacionarse con un mayor riesgo de suicidio.

En cuanto a una crítica de la teoría de deCatanzaro habría que decir que un primer problema es el de diferenciar la realidad objetiva de la subjetiva. Es verdad que, objetivamente, la capacidad reproductora está disminuida en trastornos mentales graves como la esquizofrenia, en enfermedades físicas graves o en las personas mayores. Pero en muchas ocasiones los trastornos mentales -por ejemplo, una depresión- pueden ser pasajeros y una persona que en las circunstancias actuales no ve un futuro en su vida y podría cometer un suicidio no lo va a ver así cuando mejore de su depresión. No está claro que el daño a su fitness sea permanente. Asimismo, la consideración de que la familia estaría mejor sin él puede ser una visión distorsionada. Tampoco nos explica la teoría de deCatanzaro los suicidios impulsivos que son aproximadamente la mitad de todos los suicidios: el haber sacado unas malas no-

tas, una discusión con la pareja o con un vecino o enemigo, u otro tipo de precipitantes en esos suicidios, no suponen una disminución permanente de la fitness. También podríamos argumentar que, aunque los mayores ya no pueden reproducirse, todavía pueden ayudar a la reproducción de sus hijos y de sus nietos. Este argumento es tal vez más débil porque los ancianos que se suicidan suelen estar aislados y haber perdido esa capacidad de actuar sobre la familia, aunque no siempre. Parte de la respuesta a estas críticas podría venir por la teoría del desajuste entre el ambiente ancestral y el ambiente cultural moderno, pero creo que de Catanzaro no da una respuesta satisfactoria a estas objeciones.

EL SUICIDIO COMO SUB-PRODUCTO: CLIFFORD ALAN SOPER

Expongo resumida la tesis de Soper en un párrafo y luego la vemos con más detenimiento. Soper propone que el suicidio es resultado de dos capacidades o adaptaciones humanas:

- 1) la capacidad de experimentar dolor psicológico, emocional o social
- 2) nuestra capacidad intelectual, nuestra conciencia, que nos hace capaces de concebir que nuestra propia muerte puede poner fin a ese dolor.

Soper las llama de forma abreviada dolor y cerebro. Es decir, el suicidio es un subproducto de nuestra capacidad para sentir dolor y de nuestro cerebro que nos permite ver que la muerte es una escapatoria. Pero, dado que dolor y cerebro son universales, se nos plantea el problema de explicar la baja frecuencia del suicidio, el hecho de que sólo una pequeña minoría toma su propia vida. La respuesta de Soper es que existen mecanismos psicológicos en la mente humana que funcionan como defensas contra el suicidio. Estos mecanismos defensivos surgieron precisamente como adaptaciones contra la nueva capacidad adquirida por el ser humano de suicidarse. Ser capaz de suicidarse se convirtió en una presión evolutiva que favoreció la aparición de estas defensas. Las defensas que existen contra el suicidio son de dos tipos:

- a) defensas de última línea, las cuales serían los trastornos mentales comunes
- b) defensas de primera línea, que incluyen sesgos psicológicos, tabúes culturales y otros.

De manera curiosa, en su tesis a las defensas de última línea Soper las llama *shiltons* en honor de Peter Shilton, guardameta inglés y a las de primera línea las llama *krols*, en honor al defensa holandés Ruud Krol. En el libro que va a publicar en breve las va llamar *keepers* (metafóricamente *goal-keepers*, porteros) y *fenders* (defensas). Creo que con defensas de última línea y de primera línea nos podemos entender.

Tenemos datos robustos de que el dolor, tanto físico como mental, es adaptativo funcionalmente y que, por tanto, experimentar dolor ha sido favorecido por la selección natural. Es conocido que las personas que no experimentan dolor físico sufren accidentes, mutilaciones y una mayor mortalidad. El dolor nos moviliza para escapar de estímulos nocivos que pueden acarrear un daño para los tejidos.

También hay cierta evidencia, aunque todavía controvertida, de que el dolor psíquico o emocional utiliza unas redes cerebrales que se solapan con las del dolor físico y parece lógico pensar que utilizó esas redes preexistentes.¹⁷ En cuanto a la función de este dolor mental hay dos escuelas de pensamiento que se solapan. Una de ellas propone que nues-

tra supervivencia depende de identificar patrones en el ambiente. Cuando el ambiente se comporta de una manera inesperada que contradice las expectativas de la persona, como por ejemplo en un suceso traumático, el dolor psicológico actuaría como señal de esa inconsistencia y demandaría la atención del sujeto para resolverla. El dolor sería una forma de responder a discrepancias de sentido.

La otra escuela plantea que el dolor psicológico funciona como señal de un potencial daño para las relaciones sociales del individuo, un sistema de alarma social para mantener esas relaciones que son fundamentales para la supervivencia y reproducción del individuo. El mismo papel que cumple el dolor físico en el mundo físico, sobre todo con respecto a proteger nuestro cuerpo, lo cumpliría el dolor psicológico en el mundo social donde protegería nuestras relaciones sociales. Como dicen MacDonald y Leary, el dolor psicológico habría que entenderlo fundamentalmente como dolor social: una reacción emocional a la percepción de que uno está siendo excluido de una relación deseada o que está siendo devaluado por compañeros deseados o por grupos; el rechazo duele, literalmente.¹⁸ Leary y Baumeister son los autores de la teoría del sociómetro de la autoestima que propone que la autoestima es precisamente un indicador, una especie de termómetro psicológico interno que mide nuestro grado de conexión y aceptación social.¹⁹ Sentir una baja autoestima nos movilizaría a mejorar nuestras relaciones porque nuestro éxito reproductivo depende en gran medida de nuestra capacidad para predecir, navegar y leer el mundo social.

El dolor nos motiva para la acción y hay una nueva acción que se convierte en prioritaria: escapar, acabar con el dolor. Un dolor intenso bloquea el acceso a nuestros recuerdos a largo plazo y nuestra capacidad de pensar de una manera reflexiva. Nuestra mente se concentra en una tarea: parar ese dolor. El dolor nos afecta cognitivamente y reduce el rango de nuestras percepciones y de nuestros pensamientos. La parte negativa para el tema que nos ocupa es que el dolor puede mover al suicidio como forma de interrumpir un dolor insoponible si es que no hay otra manera de tratar su origen. Cuando hablamos de dolor psíquico nos referimos a un paraguas que incluye la vergüenza, la culpa, la humillación, la soledad, la desesperanza y cualquier otra variedad de tormento psicológico. Para el organismo tiene sentido agrupar todas estas emociones bajo una misma emoción aversiva.

Como vemos, la capacidad de sentir dolor psicológico es una condición necesaria para el suicidio porque nos provee la motivación para el mismo, pero es insuficiente porque la mayoría de las personas que sufren dolor psíquico no se suicidan. También otros animales tienen emociones y sufren dolor psicológico, pero como hemos visto, no parece existir un equivalente al suicidio en el mundo animal. En concreto, la experiencia de la separación es parte de la condición mamífera como lo demuestran los experimentos de Harry Harlow.²⁰ Así que, además del dolor, necesitamos otro factor para explicar el suicidio.

Ese segundo factor es la inteligencia, el suicidio sería un efecto colateral de nuestra sofisticada capacidad cognitiva. El suicidio, por ejemplo, es prácticamente inexistente en niños menores de 5 años y muy poco frecuente en niños menores de 10-12 años. Parece haber un consenso en que los niños no son capaces de entender la muerte por lo menos hasta los 8-9 años de edad y luego hay que entender la propia mortalidad, no la muerte en abstracto, sino la propia. Además, hay que entender la muerte auto-infligida, es decir, tener la capacidad de concebir el suicidio. Todo esto quiere decir que hay que pasar un umbral

cognitivo, un suelo cognitivo, para llegar al pensamiento: "puedo parar el dolor si me mato a mí mismo". Este umbral no estaría al alcance de animales y niños pequeños. Resumiendo, el suicidio sería el coste evolucionista a pagar por nuestra capacidad cognitiva que es una gran ventaja adaptativa y por nuestra capacidad de experimentar dolor que también lo es.

En este punto vamos a dejar por un momento las ideas de Soper para comentar la existencia de un libro que plantea una hipótesis similar en cierto modo a la de Soper. Se trata del libro de Ajit Varki (basado en las ideas de Danny Brower) *Denial, Self Deception, false beliefs and the origin of the human mind*.²¹ Acabamos de decir que la inteligencia humana es una adaptación -que nos ha permitido dominar el planeta- pero la pregunta sería: si la inteligencia es tan buena, ¿por qué otras especies no tienen más inteligencia? Y la respuesta sería: debido a la consciencia. Si tenemos inteligencia y una consciencia de nosotros mismos sabemos que vamos a morir, y también nuestros hijos, parejas, amigos y familiares... Y esto es doloroso. Y es muy difícil vivir con este conocimiento. Quizás la especie humana fue la primera especie que fue capaz de pasar esta barrera. Quizás otras especies llegaron a tener consciencia pero desaparecieron precisamente por culpa de ese conocimiento. La respuesta del ser humano a este problema habría sido una negación de la realidad y el autoengaño, según Varki y Brower. Ambas hipótesis tienen en común plantear que nuestra inteligencia pudo haber supuesto un obstáculo para nuestra propia supervivencia, en el caso de Varki y Brower porque el conocimiento de la muerte nos paralizaría o aterrorizaría. Soper también mencionará el autoengaño como vamos a ver.

Así que "dolor" y "cerebro" nos ofrecen la motivación y los medios para el suicidio. Pero virtualmente todos los seres humanos tienen la capacidad de sentir dolor emocional así como la de concebir cognitivamente que existe la vía del suicidio para escapar y, sin embargo, son muy pocos los seres humanos que se suicidan. Dada la universalidad tanto de la motivación como de los medios para el suicidio, ¿por qué no le pasa a todo el mundo? Parece lógico pensar que existen fuerzas que contrarrestan o que se oponen a la vía del suicidio como escape para el dolor. Si no existieran, la especie humana se habría extinguido, probablemente. Y aquí es donde la tesis de Soper da un giro muy interesante.

Defensas anti-suicidio de última línea

El "dolor" y el "cerebro" se convierten en una nueva presión evolutiva, en un cambio en el ambiente en el que se desenvuelve la existencia de Homo sapiens que supone una amenaza para su supervivencia. Y lo mismo que ocurre con otras presiones evolutivas, la selección natural responde con adaptaciones, con mecanismos defensivos, para hacer frente a esta nueva amenaza. Por ejemplo, si la temperatura desciende, la selección natural promoverá las mutaciones que den lugar a una piel más gruesa o a una mayor cantidad de tejido adiposo para aislar térmicamente. De igual manera, los animales reaccionan con migraciones estacionales para hacer frente a los riesgos climáticos. Un ejemplo más apropiado podría ser el llamado "dilema obstétrico", la dificultad del cráneo del feto para pasar por la pelvis de la madre. Este problema ha dado lugar a diferentes adaptaciones como que los bebés humanos nazcan más inmaduros, una rotación que no existe en otros primates, ensanchamiento de la pelvis, etc. Las adaptaciones ante el dilema obstétrico tampoco han sido perfectas dado que existe una mortalidad en el parto y una dificultad mayor que en los

partos de otros primates, pero el precio a pagar es aceptable comparado con las ventajas de la mayor encefalización humana.

Así que podemos suponer que la amenaza que supone la combinación dolor/cerebro ha tenido que dar lugar a nuevas adaptaciones, a nuevos mecanismos psicológicos en este caso, como defensas contra el riesgo de suicidio. Estos mecanismos psicológicos habrían ido emergiendo gradualmente a lo largo de muchas generaciones y aunque no podemos esperar un funcionamiento perfecto serían lo suficientemente eficaces para que el coste a pagar por las ventajas del "dolor" y el "cerebro" fueran aceptables. El siguiente paso de Soper es, lanzarse a la búsqueda de estas defensas o mecanismos psicológicos anti-suicidio.

Una primera posibilidad -que Soper descarta- es recurrir a lo que coloquialmente llamamos "instinto de supervivencia", una especie de imperativo innato biológico para la auto-preservación. Y lo descarta porque científicamente, desde el punto de vista evolutivo, es dudoso que tal mecanismo pueda existir. Es muy difícil que un mecanismo psicológico contenga la instrucción "evita la muerte", por la misma razón que un programa de ajedrez no puede contener la instrucción "haz buenos movimientos"; esa instrucción es demasiado general, hay que afinar más y definir mejor cuáles son esos buenos movimientos. La selección natural puede generar instrucciones más específicas como: "objeto tipo serpiente: ALÉJATE", o: "probable toxina en el estómago: VOMITA" pero se trata de respuestas a amenazas concretas a determinados tipos de información o de claves ambientales. Las respuestas al suicidio deberían ser también específicas ante determinadas pistas. En este punto, Soper sigue a los padres de la psicología evolucionista, Cosmides y Tooby, que conciben un mecanismo psicológico adaptativo como un módulo de procesamiento de información que fue seleccionado a lo largo de la historia evolutiva de una especie porque producía una conducta que solucionaba un problema adaptativo concreto. Estos mecanismos psicológicos tienen una determinada entrada (*input*), unas reglas de decisión o algoritmos y una salida (*output*) concreta.

A partir de aquí, Soper analiza las características que deberían reunir esos mecanismos psicológicos a los que llama defensas de última línea (*keepers*). Detalla veinte características que no vamos a enumerar, pero sí vamos a mencionar algunas para entender su proceso de razonamiento. Las defensas contra el suicidio deberían ser involuntarias, algo instintivo controlado por el sistema autonómico y no algo aprendido. Dada la gran amenaza que supone el suicidio y lo vital que es contrarrestarla, no debería ser fácil dejar de lado esas defensas de manera consciente. Es decir, esas defensas deberían operar de forma compulsiva y no dejar que nos olvidáramos de ellas más que pasajeramente. Lo podríamos comparar con la respiración, la cual podemos detener por un momento pero nos vemos obligados a retomarla enseguida. El disparo de estas defensas serían las ideas de suicidio desencadenadas por el dolor psicológico y no se dispararían antes de la adolescencia cuando no hay riesgo por la falta de desarrollo cognitivo. Las defensas deberían disminuir la sensación de dolor o disminuir la capacidad intelectual de organizar el suicidio, o una combinación de ambas. Estas defensas deberían hacer que planificar el suicidio o llevarlo a cabo fuera más difícil. Las defensas anti-suicidio podrían hacer que el individuo se comporte de forma aparentemente irracional ya que son instintivas y compulsivas, etc.

Los Trastornos Mentales Comunes como defensas contra el suicidio

Bien, vistas las características que deberían tener las defensas anti-suicidio, ¿existen mecanismos psicológicos que encajen con estas especificaciones? La respuesta de Soper es bastante sorprendente y contra-intuitiva: los trastornos mentales comunes (TMC). Algunos de los síntomas característicos de los trastornos mentales como la depresión, el alcoholismo y otras adicciones, el trastorno obsesivo-compulsivo, las psicosis y quizás otros síndromes psiquiátricos podrían ser entendidos, no como disfunciones, sino como conjuntos de respuestas protectoras frente al potencial suicido-génico del dolor emocional. Hay que decir que Soper excluye enfermedades como el autismo o síndromes degenerativos como el Alzheimer o el Parkinson. Algunos de los argumentos a favor de este planteamiento serían los siguientes:

El dolor, tanto físico como psicológico, está fuertemente ligado a la psicopatología en general. La aparición de ansiedad y depresión se relaciona con sucesos adversos o negativos. Esto apoya que los TMC pueden operar como respuestas al dolor emocional.

Los trastornos mentales comunes rara vez ocurren antes de la adolescencia.

En algunos TMC se produce una especie de embotamiento de las emociones dolorosas. Es el caso de la apatía de las psicosis (aplanamiento afectivo), la analgesia emocional del trastorno por estrés post-traumático (TEPT), o el desapego emocional de la depresión. Diversos autores han propuesto que la depresión tiene el efecto de inhibir la motivación para el suicidio al producir una especie de parálisis para la acción. El alcoholismo y el consumo de opiáceos también podría ser una especie de auto-medicación, una amortiguación del dolor que impediría el suicidio. Sería un tema a debatir si las intoxicaciones alcohólicas han evitado más suicidios que los que han provocado.

Las autolesiones no serían un paso más en el camino al suicidio sino una forma de evitarlo, al disminuir el dolor y hacerlo más llevadero.

Los delirios y alucinaciones pueden ser vistos como una huida a un mundo habitable porque el real no lo es. Decía Laing, por ejemplo, que la psicosis es una estrategia especial que la persona inventa para vivir en una situación que es "invivable". Los delirios pueden servir para encontrar un sentido o una narrativa y ha sido un comentario frecuente en psiquiatría que sin sus delirios los pacientes se quedarían vacíos y sin nada por lo que vivir.

El deterioro cognitivo de la depresión a nivel de memoria, atención y concentración anula o dificulta la capacidad para planificar y ejecutar el suicidio. De hecho, siempre se ha hablado del riesgo de suicidio precisamente cuando los pacientes mejoran y disminuye su inhibición motora. También el aumento del riesgo de suicidio con el uso de antidepresivos podría encajar en esta perspectiva.

Todo lo anterior nos plantea también el dilema de hasta qué punto es una buena idea tratar los TMC si no buscamos previamente una solución al dolor del sujeto. También, una cuestión que toca Soper, pero en la que no podemos entrar en profundidad, es en la imposibilidad de reducir más la probabilidad del suicidio. Esto no sería posible porque reducir más la tasa de suicidio sería a costa de que la selección natural diseñara trastornos mentales gravemente incapacitantes que serían peores casi que el suicidio, por así decirlo. Los suicidios que ocurren, los que evaden las defensas del organismo, serían impredecibles por

definición, porque son los que se producen cuando han fallado todas las contramedidas que la selección natural ha diseñado. La selección natural ya habría explotado toda la información disponible que pudiera ayudar a evitarlos. Las muertes que se pudieran haber evitado ya habrían sido evitadas. El coste a pagar sería también muy alto en falsos positivos.

Defensas Anti-suicidio de Primera Línea

Concedamos que los TMC son defensas contra el suicidio. Pero son unas defensas muy caras. Los TMC se asocian a una mayor mortalidad y a una menor fertilidad, incapacitan gravemente al individuo y además no son capaces de evitar todos los suicidios. Parece lógico pensar que el organismo debería intentar primero otro tipo de medidas antes de recurrir a poner en marcha los TMC. Para entenderlo podemos hacer un paralelismo con el Sistema Inmune. El Sistema Inmune es muy eficaz para defendernos de los parásitos e infecciones, pero es también muy caro. Hay que segregar anticuerpos, citocinas, inmunoglobulinas, hay que activar macrófagos y otros tipos de células y eso supone un gran gasto energético. Sería deseable la existencia de mecanismos que evitaran que el Sistema Inmune tuviera que dispararse. Se ha propuesto la existencia de un Sistema Inmune Conductual que serviría para evitar la puesta en marcha del Sistema Inmune en primera instancia.²² Pensemos en el funcionamiento del asco, por ejemplo. Se considera que el asco es una defensa contra patógenos al provocarnos por la vía de una emoción una aversión y rechazo a productos contaminantes, como secreciones o heridas, y a las personas que las portan. Si nos alejamos de posibles fuentes de patógenos evitamos que nuestro Sistema Inmune fisiológico tenga que actuar.

Por lo tanto, una teoría evolucionista del suicidio no estaría completa sin considerar la posible existencia de otro tipo de defensas de primera línea que eviten que tengan que aparecer los trastornos mentales comunes. Hay que decir que esta división entre defensas de primera línea y segunda línea es algo conceptual a efectos teóricos pero la realidad puede ser mas compleja y menos delimitada. Puede que ambos sistemas se solapen y que estemos ante extremos en un continuo. Dejando esta cuestión a un margen, es claro que sí podemos encontrar mecanismos que puedan considerarse defensas de primera línea contra el suicidio. Vamos a mencionar sólo algunas posibilidades.

Una primera línea de defensa serían sistemas que mantengan el dolor por debajo de un umbral. Aquí podemos incluir una serie de sistemas que podríamos agrupar bajo el paraguas general del autoengaño (Soper habla de la self-serving self-deception: SSSD). Nos referimos a sistemas que "editan" las malas noticias, que las filtran para evitar que lleguen a la conciencia. Se trata de sistemas para evitar que informaciones negativas procedentes del entorno lleguen a afectarnos, distorsionándolas o ignorándolas, para mantener nuestra salud mental. Aquí podríamos incluir los sesgos cognitivos, el sesgo optimista, el autoengrandecimiento, etc. Se trata en el fondo de mutilar un poco nuestra inteligencia para hacerla menos perfecta porque una inteligencia perfecta, totalmente lúcida, podría llevarnos a la extinción.

Otras defensas de primera línea contra el suicidio serían culturales más que psicológicas. Tendríamos obviamente a la religión que intenta dar un sentido al dolor disminuyendo así su impacto. El recurso a otra vida es una de las posibilidades: parece que el dolor no tiene

sentido, pero podemos presentarlo como una prueba de Dios que nos recompensará en otra vida, por ejemplo. Por otro lado, la mayoría de las religiones condenan el suicidio (la religión católica decía hasta hace poco que los suicidas iban al infierno y parece que en religiones que creen en la reencarnación el suicida se reencarna en un ser inferior). También fomentan las religiones, pero no sólo ellas, el tabú del suicidio. Hablar del suicidio, o en general de la muerte, es algo que cuesta o que produce rechazo. Pensar en el suicidio, la propia idea del suicidio, es algo aversivo, se trataría de evitar siquiera que se pueda considerar el suicidio. Y también, como decíamos, está el estigma del suicidio: el suicidio es malo, el suicidio produce vergüenza y culpa en los sujetos y en sus familiares, es algo que se oculta y se disfraza.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES

La tesis de Soper es que el suicidio emergió en la especie humana como un efecto secundario de dos características que sí son adaptativas: la capacidad de sentir dolor, que nos ofrece el motivo para el suicidio y la inteligencia humana, que nos provee de los medios para llevar a cabo el suicidio. Estas dos condiciones serían suficientes, en ausencia de restricciones, para conducirnos al suicidio, cualquier animal conocedor de que el suicidio puede acabar con su dolor lo ejecutaría. El suicidio habría supuesto una amenaza para la supervivencia y reproducción y la selección natural tuvo que favorecer barreras contra ese grave riesgo. Estas defensas serían los trastornos mentales comunes: depresión, alcoholismo y otras adicciones, delirios psicóticos, autolesiones no suicidas, trastorno obsesivo-compulsivo y tal vez otros síndromes. Parte de los síntomas de estos trastornos disminuyen el dolor y otra parte la capacidad intelectual de llevar a cabo el suicidio. Pero activar los TMC supone un coste en el sentido de un gasto de energías y recursos del organismo por lo que sería conveniente disponer de medidas de primera línea, que evitaran el recurso a estas otras medidas de última línea. Y aquí contaríamos con sesgos cognitivos y sistemas del autoengaño así como sistemas culturales (religión, negación, tabú del suicidio, asco moral ante el suicidio, estigma, etc.) que buscarían conseguir que resultara imposible ni siquiera pensar en primera instancia en el suicidio. La religión, por ejemplo, sería una defensa adaptativa biológica contra el dolor. Su función sería disminuirlo, enmascararlo o darle un sentido para que no disparara el mecanismo del suicidio. Estas medidas culturales, en conjunto, buscan hacer que el suicidio sea impensable, un sin sentido (porque luego hay otra vida), o algo malo, condenable moralmente.

Si la tesis de Soper es correcta, tiene también implicaciones para la atención clínica y prevención del suicidio. Una primera consideración es que Soper aporta una explicación para el fracaso de décadas en la identificación de factores productivos del suicidio. Se estaría pidiendo a los investigadores conseguir lo que millones de años de selección natural no han conseguido. El punto clave es que la impredecibilidad del suicidio no refleja un fallo de los investigadores, sino que el proceso de selección natural ya ha identificado todos los marcadores útiles para la predicción del suicidio y de esta manera puede prevenir los suicidios que son probables. Este conocimiento no tiene que llevarnos a la desesperación sino a dirigir nuestros esfuerzos a otro lugar, a restringir el acceso a los medios físicos y cognitivos para llevar a cabo el suicidio.

Si queremos combatir el suicidio tenemos que combatir el dolor crónico, intenso y emocional. El dolor nos está indicando la existencia de una amenaza y si no abordamos dicha amenaza el dolor persistirá. Y tenemos un marcador claro de ese dolor emocional: los trastornos mentales comunes (TMC). Una primera consideración sería eliminar el estigma asociado a estos trastornos y verlos como una manifestación que nos llama la atención a una situación grave en nuestras vidas. Según esta visión, deberíamos colocar los trastornos mentales al lado de otros síntomas como la tos, el vómito, la fiebre, etc., que son defensas contra amenazas físicas. Tendríamos que dejar de hablar de TMC como deficiencias, trastornos o fracasos para considerarles respuestas fisiológicas del organismo y en parte como nuestros aliados.

Al igual que otras respuestas fisiológicas del organismo, los trastornos mentales remitirían espontáneamente con el tiempo, tras el abordaje de las causas que los producen. Las intervenciones para tratarlos tendrían que dirigirse a acelerar las respuestas curativas del organismo. Sabemos muy poco de los procesos curativos en psiquiatría y este es un área que claramente necesita más investigación. Si nos fijamos en lo que ocurre en un problema orgánico como una fractura ósea, la intervención médica consiste en ayudar y poner los medios para que el propio organismo aplique sus mecanismos curativos de la manera más eficaz posible. No es el médico el que realiza la curación, sino que ayuda al propio organismo a curarse.

Sobre el tratamiento medicamentoso habría que hacer también algunas consideraciones. Disminuir o aliviar el dolor puede ser positivo y deseable para disminuir el riesgo de suicidio. Pero si el dolor es sólo un indicador, las estrategias dirigidas a tratar el dolor no van a tener efectos duraderos si no intervenimos de alguna manera sobre la causa de ese dolor, los problemas en la vida de la persona. Si volvemos a hacer una comparación con una enfermedad orgánica, ningún médico se limita ante un paciente con dolor a darle analgésicos, sino que investiga el origen de ese dolor para tratar la lesión o el trastorno que lo origina. Anestesiarse un trastorno mental también puede hacer sentir mejor al paciente temporalmente pero podría interferir con los procesos curativos del organismo. Una intervención de este tipo sería similar a quitar la batería al sistema de alarma anti-incendios para que deje de sonar en lugar de buscar dónde está el fuego. Por otro lado, también es verdad que es posible que no conozcamos las causas del dolor del paciente o que esas causas sean inabordable (problemas económicos, laborales, familiares o sociales que exceden nuestras posibilidades de intervención). En esos casos estaría desde luego indicado ayudar a aliviar o sobrellevar el dolor. Resumiendo: una intervención terapéutica será eficaz no solo por dejar que ella misma realice la curación, sino por ayudar a que se den las condiciones para que el organismo se cure a sí mismo.

Otra posibilidad de intervención es reducir el acceso a los medios letales para llegar al suicidio. Para alguien que está confuso y encuentra difícil tomar decisiones, incluso la menor complicación añadida para que pueda pensar o ejecutar un suicidio puede ser determinante para evitarlo. Por ejemplo, poner barreras en los puentes, o que los fármacos se vendan en cajas más pequeñas con menor número de comprimidos, para impedir su acumulación. Este tipo de intervenciones pueden hacer que el proyecto de suicidio de la persona sea impracticable, al menos por esa vez. El estado suicida suele ser transitorio y

durar días, horas o incluso minutos, sobre todo en el suicidio impulsivo. Un obstáculo que impida el riesgo inmediato puede mantener a la persona segura al haber pasado la crisis.

Un aspecto controvertido sería el de determinar la mejor postura respecto al tabú del suicidio, y otras el efecto de medidas culturales que hemos comentado que buscan hacer que el suicidio sea impensable o visto como algo moralmente malo. Levantar este tipo de medidas podría hacer que los individuos pudieran buscar ayuda y hablar de su problema de una manera más franca, lo cual sería positivo y ayudaría a reducir el suicidio. Pero, por otro lado, si Soper está en lo cierto, esas medidas defensivas son recursos de la selección natural contra el suicidio y si las suspendemos podríamos hacer más difícil la prevención del suicidio. Soper es partidario de mantener estas medidas culturales. Es una postura discutible pero ya se está haciendo algo en esta línea en el tema de la información en prensa sobre los suicidios. Tenemos datos que sugieren que el suicidio se contagia y de hecho se observa que cuando alguien famoso se suicida se producen a continuación racimos de suicidios por el mismo método y de una forma muy similar. Esto ha llevado a unos protocolos informativos en prensa para intentar disminuir este riesgo. La difícil cuestión sería encontrar un punto de equilibrio entre poder hablar del suicidio, pero a la vez no publicitarlo o no facilitar el acceso cognitivo a información y a medios para su realización.

En definitiva, creo que la una tesis de Soper está muy bien expuesta, desarrollada e informada siendo, a la vez, muy provocadora. En conjunto, considero que enriquece nuestra manera de pensar acerca del suicidio y de los trastornos mentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lumsden C.J. y Wilson E.O. *Genes, Mind and Culture: The coevolutionary process*. World Scientific Publishing Company, Anniversary edition. 2005
2. Baldessarini, R.J. y Hennen, J. *Genetics of suicide: an overview*. En: *Harv Rev Psychiatry*; 2004; 12:1-13;
3. Sokolowski M, Wasserman J y Wassermann D. *Genome-wide association studies of suicidal behaviors: a review*. En: *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018; 24(10)
4. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.08.006
5. Ayres, Barbara. "American Anthropologist." En: *American Anthropologist*, 1982, vol. 83(3): 654-656.
6. Van Hoof A.J.L. *From Autothanasia to suicide: self killing in classical antiquity*. Routledge 1990.
7. Thomas, C. *First suicide note?* En: *Brit Med J*, 1980; 281(6235): 284-285
8. Preti A. *Suicide among animals: a review of the evidence*. En: *Psychol Rep*, 2007; 101:831-848
9. Preti, A. *Animal model and neurobiology of suicide*. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2011; 35(4): 818-830.
10. Preti, Antonio. *Animal suicide: Evolutionary continuity or anthropomorphism?*. En: *Animal Sentience*, 2018; 20(10)
11. Peña-Guzmán, David M. *Can nonhuman animals commit suicide?*. En: *Animal Sentience*, 2017; 20(1)
12. Soper, C. A. and Shackelford, Todd K. *If nonhuman animals can suicide, why don't they?*. En: *Animal Sentience*, 2018; 20(14)
13. World Health Organization (WHO). *Preventing suicide A global imperative* WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2014.
14. Mulder R, Newton-Howes G y Coid J.W. *The futility of risk prediction in psychiatry*. En: *Br J Psychiatry*, 2016; 209(4):271-272
15. deCatanzaro, D. *(Suicide and self-damaging behavior: A sociobiological perspective)*. 1981; New York, NY: Academic Press.
16. Soper C.A. *Towards solving the evolutionary puzzle of suicide*. Thesis for: PhD Advisor: Emily Ryall; Jane Monckton Smith; Richard Evans, 2017, Doi 10.13140/RG.2.2.33063.04007
17. Soper, C. A. *The Evolution of Suicide*. 2018; Cham, Switzerland: Springer.
18. Eisenberger N.I. y Lieberman M.D. *Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain*. En: *Trends Cog Sci*. 2004; 8(7):294-300.
19. MacDonald G. y Leary M.R. *Why does social rejection hurt: the relationship between social and physical pain*. En: *Psychol Bull*, 2005; 131(2):202-223.
20. Leary M.R. y Baumeister R. *The nature and function of self-esteem: sociometer theory*. En: *Advances in experimental social psychology*, 2000, 32:1-62.
21. Blum D. *Love at Goon Park: Harry Harlow and the science of affection*. Basic Books 2011.
22. Varki, A., & Brower, D. *Denial: Self-deception, false beliefs, and the origins of the human mind*. 2013; New York, NY: Twelve.
23. Ackerman J.M., Hill S.E. y Murray D.R. *The behavioral immune system: current concerns and future directions*. En: *Social and Personality Psychology Compass* 12(2) 57-70; 2018; Disponible en: www.jstor.org/stable/677345.

Eutanasia, suicidio asistido e implicaciones preventivas



P. Courtet, E. Olié, L. Giner

La eutanasia o suicidio asistido (EAS) para los pacientes que tienen un sufrimiento somático insoportable ha generado un debate ético feroz y con diversas posturas enfrentadas al respecto. Este debate es aún más intenso en casos de el sufrimiento psiquiátrico insoportable.

A medida que la legislación sobre el derecho a decidir sobre la propia muerte avanza, los médicos nos vemos obligados a posicionarnos ante nuestra parte en el caso de la muerte asistida. Además, el debate es incluso más complicado en nuestro caso como psiquiatras, ya que está aún por definir cómo actuar en los casos de trastorno mental.

El principal argumento a favor de proporcionar asistencia a la muerte para los pacientes psiquiátricos, es que el sufrimiento mental puede ser tan insoportable como el sufrimiento somático. Por otro lado, los principales argumentos en contra de proporcionar tal asistencia son, en primer lugar, que la prevención del suicidio es un objetivo nuclear de la atención psiquiátrica y un enfoque clave para la formación de los psiquiatras. En segundo lugar, que la capacidad para tomar esta decisión puede estar condicionada por la misma patología mental.

LA EUTANASIA O SUICIDIO ASISTIDO EN EUROPA

La práctica de la muerte asistida se debate en un número, que va aumentando, de países y se considera cada vez más como una opción aceptable de último recurso para quienes padecen enfermedades graves e irreversibles. Aunque los orígenes de la legalización de la EAS se centraron en pacientes con enfermedad terminal, muchos no creen que los principios de autonomía y beneficencia limiten el EAS a condiciones terminales, y argumentan que el EAS debe extenderse a las afecciones psiquiátricas.

La práctica de la EAS para pacientes psiquiátricos varía según la jurisdicción. El suicidio asistido para personas que sufren enfermedades psiquiátricas o estadios iniciales de demencia (no enfermedad terminal) es legal en los Países Bajos, Bélgica y Luxemburgo. En Canadá el Tribunal Supremo en una reciente sentencia ha eliminado la limitación del suicidio asistido a casos terminales, similar a la situación en Suiza.

A continuación, discutiremos tres estudios recientemente publicados que describen casos de pacientes psiquiátricos con EAS en Bélgica y Holanda, intentado señalar algunos aspectos problemáticos.

Una primera aproximación, es la revisión retrospectiva llevada a cabo en Bélgica durante cuatro años en 100 pacientes consecutivos que solicitaron eutanasia por sufrimiento aso-

ciado con trastornos psiquiátricos.¹ La muestra la constituían 23 hombres y 77 mujeres, con una edad promedio de 47 años y una elevada comorbilidad: 90 de ellos padecían de más de un diagnóstico. La mayoría de los pacientes sufría un trastorno del estado de ánimo resistente al tratamiento o un trastorno de la personalidad, principalmente el trastorno límite de la personalidad. Otros diagnósticos psiquiátricos incluyen trastorno de estrés postraumático, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos de la alimentación, trastornos por consumo de sustancias, trastornos somatomorfos, trastorno del espectro autista, trastornos obsesivo compulsivos, trastornos disociativos y duelo complicado. Las comorbilidades también incluían enfermedades somáticas: 15 casos de sufrimiento somático crónico y ocho con síndrome de fatiga crónica y/o fibromialgia. De las 100 solicitudes, 38 pacientes fueron remitidos para más pruebas y/o tratamiento. Al final, 48 de las solicitudes de eutanasia fueron aceptadas y 35 se llevaron a cabo. El tiempo promedio entre realizar la solicitud de eutanasia y realizar el procedimiento de eutanasia fue de aproximadamente 9 meses. Respecto a los otros 13 pacientes cuyas solicitudes fueron aprobadas pero no realizadas, 11 pacientes decidieron posponer o cancelar el procedimiento. Muchos de estos pacientes que decidieron posponerla expresaron que el tener la opción de la eutanasia les dio suficiente tranquilidad para continuar con sus vidas, siendo éste un argumento que esgrimen los defensores del EAS. Sin embargo, la inclusión en este programa no evitó la aparición de 6 nuevos casos de suicidio: 2 de los 48 pacientes cuyas solicitudes habían sido aprobadas y 4 de los 52 pacientes cuyas solicitudes estaban en seguimiento fallecieron por suicidio.

Un segundo artículo, utilizando datos sobre todos los casos de eutanasia reportados oficialmente en Bélgica, desde la introducción de la legislación sobre eutanasia en 2002 hasta 2013, recoge 179 pacientes psiquiátricos o con demencia, sin enfermedades físicas comórbidas.² En general, el perfil de los pacientes en esta cohorte fue similar. En su mayoría eran sujetos con depresión con o sin comorbilidad, y predominaba el sexo femenino y de edad media. Este estudio muestra que, aunque sigue siendo una práctica limitada, su prevalencia ha aumentado desde el 2008. La proporción de EAS psiquiátricos fue del 0,5% de todos los casos en el período 2002-2007, aumentando del 2008 en adelante al 3% de todos los casos notificados en 2013. El aumento en el número absoluto de casos es particularmente evidente en casos con un diagnóstico de trastorno del estado de ánimo. Esto puede reflejar un proceso típico de cambio en el que tanto los pacientes como sus médicos exploran y se adaptan lentamente a las nuevas posibilidades legales. Además, la atención de los medios en casos que a menudo son controvertidos puede haber aumentado la conciencia entre el público sobre las posibilidades legales en casos de trastorno psiquiátrico.

Algunos puntos interesantes han surgido de este informe en un editorial acompañante.³ En primer lugar, Hodel y Trachsel consideraron que la psiquiatría paliativa se ha descrito recientemente como un enfoque razonable para tratar la enfermedad mental severa persistente.⁴ Segundo, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes dijo que sufría dolor físico, junto con dolor psíquico, a pesar de la ausencia de enfermedades físicas reportadas. Por último, señalar que aunque es un requisito legal, no se consultó a un psiquiatra en todos los casos descritos.

Debido al compromiso del sistema holandés con la transparencia, los resúmenes de la mayoría de los casos de EAS psiquiátricos están disponibles en línea. Kim *et al.* describieron 66 casos consecutivos de EAS psiquiátricos en los Países Bajos durante un período de 4

años.⁵ La relación de mujer-hombre fue de 2,3:1, el inverso de la proporción de suicidios entre mujeres y hombres en los Países Bajos. En total, el 32% tenía 70 años o más, el 44% tenía entre 50 y 70 años, y el 25% tenía entre 30 y 50 años. La mayoría tenían enfermedades crónicas, a menudo tenían más de un trastorno y con presentaciones severas. Los trastornos depresivos fueron el principal problema psiquiátrico en el 55% de los casos, siendo otras afecciones representadas: trastorno psicótico (8%), estrés postraumático (11%) o ansiedad (13%), trastornos somatomorfos (7%), trastornos de la alimentación (3%), así como duelo prolongado (2%), autismo (2%), y otros (5%; alexitimia, síndrome de Cotard, trastorno disociativo, trastorno facticio, y cleptomanía). La mayoría de los sujetos incluidos tenían historia de intentos de suicidio previos (52%) y hospitalizaciones psiquiátricas (80%), presentaba algún trastorno de la personalidad (52%) y fueron descritos como sujetos con aislamiento social (56%). Respecto a las alternativas terapéuticas planteadas a estos pacientes, el 56% rechazó al menos algún tratamiento (incluidos la TEC, medicación y varias psicoterapias) con el argumento de no estar motivado, la preocupación por los efectos adversos y las dudas sobre la eficacia. El rechazo del tratamiento es un desafío en los casos de EAS. En este estudio, un tercio de las solicitudes de EAS habían sido rechazadas previamente; en 3 pacientes los médicos cambiaron de opinión y luego realizaron EAS y en 18 pacientes el médico que realizó el EAS era nuevo para el paciente y estaba mayormente afiliado a la Clínica encargada del EAS. Los psiquiatras desempeñaron el papel como consultores independientes para la EAS en 39 casos (59%), mientras que en 7 casos (11%) no se involucró a ningún psiquiatra. Hubo desacuerdos entre los médicos en 16 casos (24%).

Estos estudios destacan la compleja gama de trastornos psiquiátricos presentes en esta población, con una depresión comórbida asociada a fuertes predictores de muerte por suicidio, como la historia previa de intento de suicidio y vínculos sociales deficientes. En nuestra opinión,⁶ esto plantea la pregunta: ¿debería ponerse en entredicho la gestión actual de pacientes con trastornos psiquiátricos que soliciten EAS para la prevención del suicidio? El EAS legalizado no debe ser una alternativa al "suicidio estándar". El debate sobre la eutanasia para pacientes con trastornos de la salud mental, brinda la oportunidad de considerar cómo los psiquiatras pueden mejorar el manejo de sufrimiento psíquico en un momento en que los pacientes han tomado la decisión final de terminar con su propia vida. Nuestra última visión es que, como defensores de la salud, los médicos deben confiar en nuevos avances en psiquiatría para promover nuevas alternativas a EAS.

EL PROCESO DE VALORACIÓN Y DE TOMA DE DECISIONES EN LA EUTANASIA.

Es necesario hacer una clara distinción entre el suicidio y una solicitud de eutanasia bien considerada, esto incluye la declaración del paciente de que su sufrimiento es totalmente insoportable y que el tratamiento y la asistencia médica disponibles han sido insuficientes. En las solicitudes de EAS de pacientes de salud mental se podría esperar una menor consistencia en los dictámenes, ya que no sólo la capacidad de decisión puede estar mermada en los trastornos psiquiátricos, sino que los mismos pacientes pueden rechazar los tratamientos recomendados.

El EAS se contempla en aquellos casos en los que el paciente se encuentra en una situación médicamente inútil o resistente al tratamiento, siendo el sufrimiento insoportable e intratable, y no hay perspectivas de mejora. Este supuesto aplicado a los trastornos mentales tiene varias objeciones. En primer lugar, los tratamientos médicos y psicosociales basados en la evidencia actualmente no se realizan de forma sistemática a la mayoría de los pacientes con enfermedades psiquiátricas. Segundo, se puede criticar el uso del constructo "depresión resistente al tratamiento", ya que éste se define casi exclusivamente por la falta de respuesta a la medicación antidepressiva, pasándose por alto intervenciones psicológicas potencialmente efectivas. Esta creencia de que los síntomas de la depresión nunca terminarán, en la terapia cognitivo-conductual, se consideraría un síntoma y un factor de mantenimiento por lo que en el tratamiento es un objetivo terapéutico crucial modificar esta creencia central. Como ejemplo hemos de señalar el estudio de Willes que ha proporcionado pruebas contundentes de la terapia cognitivo-conductual como complemento a la atención habitual.⁷

Actualmente, no hay un consenso universalmente aceptado sobre cuándo considerar que un determinado caso es incurable o intratable. Así, el uso predictivo del concepto de "depresión no tratable" se ve impedido por la ausencia de una forma válida y fiable de identificar tales pacientes en la actualidad. La afirmación de que del 20 al 30% de los pacientes deprimidos son resistentes al tratamiento, puede dar la falsa impresión de que existen datos empíricos que indican la futilidad del tratamiento en estos casos. Además, no son raras las historias de batallas aparentemente perdidas que fueron ganadas al final; la remisión permanente de la depresión se describe en estudios de casos bien documentados, incluso después de décadas de años con síntomas depresivos. En retrospectiva, los pacientes a menudo atribuyen factores ajenos al tratamiento como decisivos para alcanzar la mejoría, como las relaciones interpersonales y los eventos importantes de la vida.⁸

Es por todo esto que la principal preocupación de los médicos que se ocupan de atender las solicitudes de EAS, es el miedo a no detectar una depresión tratable.

LA IMPORTANCIA TERAPÉUTICA DE LA ESPERANZA

Los supervivientes de los intentos de suicidio a menudo declaran que el acto de intentar acabar con su vida era más por el deseo de cambiar de situación vital, que por terminar con su vida. Por otro lado Joiner sugiere que dos de las principales razones para querer quitarse la vida son, la percepción de ser una carga para los familiares y la sociedad, junto con la falta de relaciones significativas.⁹

La esperanza es uno de los factores más importantes en los tratamientos. La probabilidad de mejoría depende de la esperanza del paciente, y la esperanza protege a los pacientes depresivos del suicidio y se correlaciona con una alianza positiva entre el terapeuta y el paciente. Por el contrario, existe el riesgo de una profecía autocumplida cuando el terapeuta pierde la esperanza en la mejora del paciente, lo que puede aumentar el riesgo de suicidio.¹⁰

Además, debe recordarse que los suicidas a menudo no llegan a ser atendidos por el sistema de salud mental, y uno de los principales obstáculos es que piensan que no hay ayuda posible.¹¹ La gran mediatización de los casos de EAS, que paradójicamente ocupan mucho

más espacio en los medios que los mensajes de prevención del suicidio (¿efecto Werther?), refuerzan el mensaje en la población de que no se puede hacer nada por las personas que están considerando suicidarse. Este es uno de los motivos por lo que resulta tan delicado legalizar los EAS, al existir un riesgo considerable de que aumenten la desesperanza entre la población susceptible.

IMPACTO DE LOS TRASTORNOS MENTALES EN LA CAPACIDAD DE DECIDIR

Entre las consideraciones para solicitudes de eutanasia encontramos "la persona es mentalmente competente para tomar una decisión consciente y razonable ". Cuando un paciente con depresión, que cree que no merece la pena vivir su vida y que debe dejar de ser una carga para su familia, solicita un suicidio asistido debemos preguntarnos si verdaderamente está capacitado para tomar esa decisión. Por no hablar de las personas con trastornos de la personalidad, cuyo comportamiento suicida es a menudo una forma poderosa de comunicación y una expresión de representaciones internas distorsionadas de las relaciones.

No existe un "Gold Standard" para establecer la capacidad, pero a los psiquiatras se nos pide de forma rutinaria que determinemos si un paciente es capaz o no. En última instancia, esta es una evaluación subjetiva, y los psiquiatras no siempre estamos de acuerdo entre nosotros con las valoraciones de capacidad. Si la capacidad mental puede ser evaluada de manera fiable es fundamental comprobarlo en los pacientes que piden EAS.¹²

La capacidad se relaciona con las habilidades para comprender hechos relevantes, apreciar las consecuencias de esos hechos sobre uno mismo, razonar y ponderar los hechos, y mantener una elección estable. Revisando los casos holandeses, Doernberg *et al.* encontraron que en más de la mitad de los casos, el médico evaluador hizo sólo un juicio global de la capacidad sin citar declaraciones probatorias específicas, incluso en pacientes con trastornos psicóticos o depresión.¹³ Y lo que es más importante, informaron que los médicos tratantes no estaban de acuerdo con la capacidad de decisión en ocho casos (12%). En conclusión, las solicitudes EAS de pacientes psiquiátricos no reciben un adecuado nivel de escrutinio para garantizar la capacidad de decidir, incluso en casos de trastornos con mayor riesgo de tener esta capacidad mermada. Surgen así dudas sobre cómo se está determinando que un sujeto es capaz para tomar la decisión de terminar con su vida.

De acuerdo con la Ley, el médico y el paciente deben llegar a la conclusión de que no existe una alternativa razonable para aliviar el sufrimiento del paciente. En este sentido los modelos psicológicos del suicidio sugieren que la ideación suicida surgirá cuando un individuo se siente derrotado y atrapado, especialmente en ausencia de un apoyo social.¹⁴ Podemos preguntarnos si la falta de alternativas no sería una característica central del proceso suicida, como lo es la rigidez cognitiva, en la que se ve el suicidio como única opción y la desesperanza como que el futuro no va a ir a mejor.

La vulnerabilidad suicida se ha asociado con la disfunción de varias regiones cerebrales y procesos cognitivos: mayor sensibilidad al rechazo social, disminución de la sensibilidad al apoyo social, o deterioro de toma de decisiones (preferencia por soluciones con una alta recompensa inmediata, aunque sean perjudiciales).¹⁵ Se hipotetiza que en individuos vulnerables, la percepción de una amenaza social provoca un dolor psicológico que puede

llevar a elegir opciones (el acto suicida) con recompensa a corto plazo (el alivio del dolor), a pesar de los riesgos (la muerte). Los pacientes con antecedentes de intentos de suicidio presentan, incluso controlando la comorbilidad psiquiátrica, mayores problemas en la toma de decisiones y dicha toma de decisiones perjudicial persiste más allá de la resolución del estado depresivo agudo. En consecuencia, los pacientes que solicitan EAS pueden tener una capacidad limitada para prever alternativas y perspectivas a largo plazo para poder seleccionar opciones adecuadas.

LA ESTABILIDAD DE LA ELECCIÓN

Los pacientes suicidas a menudo son ambivalentes sobre el deseo de vivir y el deseo de morir. En consecuencia, los pacientes que solicitan EAS pueden revertir su decisión con el tiempo, generalmente pasando de la aceptación inicial al rechazo posterior de EAS. Las decisiones inconsistentes con respecto a EAS son más frecuentes en pacientes deprimidos.¹⁶ En el estudio belga, encontraron que 8 de 48 pacientes cuyas solicitudes de EAS fueron aceptadas eventualmente pospusieron o cancelaron el procedimiento.¹ Muchos de nosotros tenemos la experiencia clínica de ver a muchos pacientes que han realizado ingestas medicamentosas afirmando querer morir, sin embargo, sólo alrededor del 1-2% de los que intentan suicidarse terminan sus vidas el próximo año.¹⁷ Tampoco es raro que los pacientes que superan la ideación suicida indiquen que la intervención de un médico les salvó la vida, incluso si no creían que fuera posible en ese momento.

El deseo de morir está fuertemente influenciado por síntomas potencialmente reversibles, como dolor, depresión y acontecimientos de la vida. Bernanke *et al.* postulan que hay al menos dos patrones de pensamiento suicida. En el patrón de pensamientos suicidas sensible al estrés, las personas informan aumentos repentinos y potencialmente fugaces de pensamientos suicidas después de acontecimientos estresantes de la vida.¹⁸ El patrón estaría arraigado en el trauma de la infancia, la agresividad-impulsividad y la reactividad emocional. En el patrón que no responde al estrés, las personas son más propensas a informar pensamientos suicidas persistentes. Este patrón está relacionado con el efecto depresivo y es más probable que dé como resultado una tentativa de suicidio más cuidadosamente planificada.

SUFRIMIENTO INSOPORTABLE Y TRATAMIENTOS FUTUROS

El sufrimiento "insoportable" se puede entender como un término subjetivo, dependiente de los valores y experiencias personales, por lo que, en primer lugar, debe basarse en lo que exprese el sujeto. La revisión de la literatura deja claro que el concepto de "sufrimiento insoportable" aún no está definido adecuadamente y que las opiniones sobre este concepto están en un estado de cambio.¹⁹ También se muestra que el término "sufrimiento insoportable" tiene dimensiones médicas, psicológicas, existenciales y sociales, y que hay muchas motivaciones diferentes.

En casi todos los casos, los pacientes buscan la muerte para obtener alivio de un estado interno doloroso. El dolor psicológico se ha definido como un sentimiento duradero, desagradable e insostenible, que resulta de una autovaloración negativa debido a la incapacidad

de protegerse de la vergüenza o el daño, la incapacidad de lograr lo que es de importancia vital o una deficiencia en el apoyo social.²⁰ En dos meta-análisis diferentes, se observó, con grandes tamaños de efecto, que la intensidad del dolor psicológico y del dolor físico era mayor en los sujetos con intento de suicidio o ideación suicida frente a sujetos sin intentos o sin ideación respectivamente.²¹

Los hallazgos alentadores de los tratamientos anti-suicidas de acción rápida (como el uso a corto plazo por tiempo limitado de dosis muy bajas de ketamina o buprenorfina ²²), pueden cambiar el panorama de nuestra realidad y ofrecer una alternativa eficaz a estos pacientes. Estos tratamientos tienen propiedades analgésicas, lo que sugiere que las propiedades anti-suicidas pueden estar mediadas por la reducción del dolor psicológico. El dolor psicológico y físico comparten vías neurobiológicas comunes.²³ En consecuencia, el uso de analgésicos merece más atención para ayudar a los pacientes que solicitan EAS a obtener alivio de un estado de ánimo doloroso insoportable.

Aumentar la tolerancia del individuo al dolor psicológico puede reducir el riesgo de suicidio. Con esta idea nuestro grupo realizó un ensayo controlado aleatorio que comparó sesiones de grupo de 7 semanas de terapia de aceptación y compromiso (ACT) vs. relajación, en una muestra de pacientes con un riesgo de suicidio muy alto.²⁴ Todos los pacientes habían intentado suicidarse, actualmente estaban deprimidos y el riesgo suicida al comienzo de la terapia era muy importante. La ACT fue más efectiva que la relajación para reducir la severidad y la intensidad de la ideación suicida entre la terapia previa y posterior, con un efecto mantenido a los 3 meses de seguimiento. Asimismo, la ACT redujo las ideas suicidas a través de un impacto en la desesperanza y el dolor psicológico. Esta técnica busca cambiar la función más que la forma (contenido, frecuencia) de los eventos psicológicos y la relación del sujeto con sus experiencias psicológicas y contextuales. Los eventos mentales desagradables y su no aceptación pueden llevar a la aparición de dolor psicológico, y el suicidio y, por extensión, el suicidio asistido. Desde este punto de vista, se consideran una expresión conductualmente extrema de evitación experiencial. Esto es problemático, dado que las intervenciones basadas en la aceptación creciente (en oposición a la evitación experiencial) parecen ser un enfoque prometedor en el tratamiento.

Ahora tenemos alguna evidencia con respecto al interés de los psicodélicos para tratar la depresión resistente en enfermedades terminales.²⁵ Se administró, en condiciones de doble ciego con apoyo psicológico, una dosis única de psilocibina que produjo disminución sustancial y duradera del estado de ánimo deprimido y de la ansiedad, junto con aumento en la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer.

Estos resultados tan prometedores nos obligan a plantearnos si no debería ser un paso obligatorio para los pacientes que soliciten EAS.

CONCLUSIONES

Como conclusión a todo lo anterior, queríamos señalar varios desafíos: ¿los pacientes tienen acceso a las opciones de tratamiento adecuadas y apoyo en el sufrimiento psíquico? La ausencia de estandarización en la evaluación de la psicopatología y las capacidades mentales es otro problema añadido, como se demuestra en el estudio holandés que la

evaluación de la capacidad de toma de decisiones, ya que está viciada por la falta de un procedimiento sistemático y por los propios desacuerdos entre los médicos. A medida que más jurisdicciones legalicen la EAS, la comunidad psiquiátrica deberá estar preparada para enfrentar estos desafíos con estándares clínicos y programas educativos robustos, para garantizar los más altos estándares de cuidado para los pacientes. Es indispensable pensar en estos desafíos y tener una posición común. Por lo tanto, ¿podemos producir pautas de práctica que enfatizan en el papel crucial que deben tener los psiquiatras?

Primum non nocere, deinde curare

BIBLIOGRAFÍA

1. Thienpont L, Verhofstadt M, Van LT, Distelmans W, Audenaert K, De Deyn PP. Euthanasia requests, procedures and outcomes for 100 Belgian patients suffering from psychiatric disorders: a retrospective, descriptive study. *BMJ Open* 2015 Jul 27;5(7):e007454.
2. Dierickx S, Deliens L, COHEN J, Chambaere K. Euthanasia for people with psychiatric disorders or dementia in Belgium: analysis of officially reported cases. *BMC Psychiatry* 2017 Jun 23;17(1):203.
3. Lopez-Castroman J. About the practice of psychiatric euthanasia: a commentary. *BMC Med* 2017 Jun 27;15(1):125.
4. Hodel MA, Trachsel M. Euthanasia or Assisted Suicide in Patients With Psychiatric Illness. *JAMA* 2016 Nov 22;316(20):2153-4.
5. Kim SY, De Vries RG, Peteet JR. Euthanasia and Assisted Suicide of Patients With Psychiatric Disorders in the Netherlands 2011 to 2014. *JAMA Psychiatry* 2016 Apr;73(4):362-8.
6. Olie E, Courtet P. The Controversial Issue of Euthanasia in Patients With Psychiatric Illness. *JAMA* 2016 Aug 9;316(6):656-7.
7. Wiles N, Thomas L, Abel A, Ridgway N, Turner N, Campbell J, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial. *Lancet* 2013 Feb 2;381(9864):375-84.
8. Holma KM, Holma IA, Melartin TK, Rytsala HJ, Isometsa ET. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry* 2008 Feb;69(2):196-205.
9. Joiner TE, Jr., Van Orden KA, Witte TK, Selby EA, Ribeiro JD, Lewis R, et al. Main predictions of the interpersonal-psychological theory of suicidal behavior: empirical tests in two samples of young adults. *J Abnorm Psychol* 2009 Aug;118(3):634-46.
10. Blikshavn T, Husum TL, Magelssen M. Four Reasons Why Assisted Dying Should Not Be Offered for Depression. *J Bioeth Inq* 2017 Mar;14(1):151-7.
11. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Hwang I, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, et al. Treatment of suicidal people around the world. *Br J Psychiatry* 2011 Jan 24.
12. Okai D, Owen G, McGuire H, Singh S, Churchill R, Hotopf M. Mental capacity in psychiatric patients: Systematic review. *Br J Psychiatry* 2007 Oct;191:291-7.
13. Doernberg SN, Peteet JR, Kim SY. Capacity Evaluations of Psychiatric Patients Requesting Assisted Death in the Netherlands. *Psychosomatics* 2016 Nov;57(6):556-65.
14. O'Connor RC, Nock MK. The psychology of suicidal behaviour. *Lancet Psychiatry* 2014 Jun;1(1):73-85.
15. Olie E, Seyller M, Beziat S, Loftus J, Bellivier F, Bougerol T, et al. Clinical and neuropsychological characteristics of euthymic bipolar patients having a history of severe suicide attempt. *Acta Psychiatr Scand* 2015 Feb;131(2):129-38.
16. Groenewoud JH, Van Der Maas PJ, van der Wal G, Hengeveld MW, Tholen AJ, Schudel WJ, et al. Physician-assisted death in psychiatric practice in the Netherlands. *N Engl J Med* 1997 Jun 19;336(25):1795-801.
17. Owens D, Horrocks J, House A. Fatal and non-fatal repetition of self-harm. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2002 Sep;181:193-9.
18. Bernanke JA, Stanley BH, Oquendo MA. Toward fine-grained phenotyping of suicidal behavior: the role of suicidal subtypes. *Mol Psychiatry* 2017 Aug;22(8):1080-1.
19. Dees M, Vernooij-Dassen M, Dekkers W, van WC. Unbearable suffering of patients with a request for euthanasia or physician-assisted suicide: an integrative review. *Psychooncology* 2010 Apr;19(4):339-52.
20. Conejero I, Olie E, Calati R, Ducasse D, Courtet P. Psychological Pain, Depression, and Suicide: Recent Evidences and Future Directions. *Curr Psychiatry Rep* 2018 Apr 5;20(5):33.
21. Calati R, Laglaoui BC, Artero S, Ilgen M, Courtet P. The impact of physical pain on suicidal thoughts and behaviors: Meta-analyses. *J Psychiatr Res* 2015 Dec;71:16-32.
22. Yovell Y, Bar G, Mashiah M, Baruch Y, Briskman I, Asherov J, et al. Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2016 May 1;173(5):491-8.
23. Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry* 2016 Dec;17(8):564-86.

24. Ducasse D, Jaussent I, Arpon-Brand V, Vienot M, Laglaoui C, Beziat S, et al. *Acceptance and Commitment Therapy for the Management of Suicidal Patients: A Randomized Controlled Trial*. *Psychother Psychosom* 2018;87(4):211-22.
25. Cahart-Harris R.L; et al. *Psilocibin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study*. *The Lancet Psychiatry* 2016; 3(7): 619-627.

Resulta imposible poner de acuerdo las actitudes extremas sobre el suicidio. Por un lado están aquellas que sienten que la vida pertenece a cada individuo y que, por tanto, tienen todo el derecho a vivirla, abandonarla o destrozarla a golpes. En el otro lado están los que creen que la vida es tuya, pero no te pertenece por completo porque te la han dado otros, ya sean divinidades, ancestros o sociedades, el caso es que tienes que responder por ella y no puedes decidir sin más por tu cuenta y riesgo. La negociación entre ambas sensibilidades es casi imposible.

La lista de ejemplos sobre ambos polos es interminable, desde la historia más antigua hasta la última opinión de bioética de la prensa de ayer. Aun así, merece la pena señalar la dificultad que tiene decidir sobre el derecho al suicidio. En las Conferencias Tavistock de Londres de 1935, Carl Jung se consideró obligado a defender su postura frente a un oyente que le criticaba su escasa insistencia en los consejos terapéuticos a un paciente. "Yo nunca obstaculizo a la gente", dijo. "Si alguien me dice «Voy a suicidarme», yo le digo: «Si eso es lo que quiere, no tengo nada que objetar»¹. Un poco más adelante añade: "El viejo libro chino de la sabiduría dice: «El maestro sólo lo dice una vez». El maestro no persigue a la gente, eso no es bueno. Quienes están llamados a oír comprenderán, y quienes no están llamados a comprender no oirán"¹. Para subrayar su argumentación, concluye: "Freud (por citar las propias palabras del maestro) dice que no es bueno intentar curar a toda costa. Él me lo repetía a menudo, y tenía razón"¹. Aunque no está claro si Jung estaba insinuando que Freud no era un maestro porque se lo repetía a menudo y el maestro sólo lo dice una vez, lo que realmente nos interesa aquí es que defendía que, en términos generales, nadie está a favor del suicidio, pero la decisión definitiva es de cada uno.

El otro extremo podemos representarlo en Viktor Frankl, psiquiatra vienés, superviviente judío de los campos de concentración nazis, y conocido por su obra, entre otras, *El hombre en busca de sentido*,² que simboliza la defensa de la propia vida en las peores circunstancias por humillantes y trágicas que sean, porque siempre hay una razón para existir. Dedicó buena parte de su carrera profesional³ al tratamiento involuntario del suicidio, a veces mediante procedimientos quirúrgicos agresivos o negando prescripciones de barbitúricos a compatriotas al borde de la tragedia nazi, cuando era usual hacerlo entre sus colegas médicos. En el campo de concentración atendía a los intentos de suicidio que le enviaban los nazis para evitar pérdidas no consentidas de los prisioneros, siempre guiado por la idea de que existen razones para vivir en cualquier circunstancia.

Resulta difícil señalar figuras más encontradas, aunque ejemplos de ambos bandos abundan a lo largo de toda la historia. Sin embargo, no es solo un enfrentamiento entre individuos, actitudes, filosofías o hasta ideologías, sino que la historia misma presenta fluctuaciones importantes, con frecuencia cíclicas, y casi siempre relacionadas con épocas de estabilidad o desequilibrio en los valores prevalecientes, porque el suicidio y la muerte, esa pareja inseparable aunque no siempre bien avenida, la sufre inevitablemente uno mismo pero depende del trabajo de todos.⁴⁻⁸ En su *Historia del suicidio*, George Minois destaca algunas conclusiones generales, al margen de los vaivenes de la muerte voluntaria en la sociedad occidental, algunas de las cuales transcribimos casi literalmente.

En primer lugar, el poder intenta evitar y ocultar el suicidio. El individuo debe dedicar su vida al estado, a la sociedad, a la patria. La deserción está fuera de toda duda. El contrato social exige la participación de todos en el mantenimiento del estado que, a cambio, cuida del bienestar de todos.

En segundo lugar, cuando el gobierno revolucionario francés ejecutaba cadáveres, continuaba espontáneamente la práctica del antiguo régimen, demostrando involuntariamente que el suicidio es el arma suprema de la libertad individual frente a cualquier tipo

de tiranía del estado totalitario. Todas las formas de poder y todas las leyes eran impotentes frente a tal arma. Matar al cadáver era la única (e irrisoria) respuesta del estado.

Y en tercer lugar, entre otras, las viejas contradicciones persisten inalterables: admiración por los suicidas en la literatura, para el suicida militar de los soldados que se mantienen en su puesto o para los miembros de la Resistencia que tomaban cianuro para no dar información bajo tortura; al mismo tiempo, una condena de todos los suicidas ordinarios de personas desgraciadas cuyos motivos no parecen lo suficientemente nobles. Es decir, el suicidio también es un asunto de clases.

La situación de los tiempos actuales todavía es más complicada, porque cuanto mayor proporción de mayores existe en la población, significa que la tasa de mortalidad y el número de muertos aumentará significativamente en el futuro, y esto afectará a la cultura y a la conducta social, con crecientes niveles de actividad económica relacionada con la muerte. Al mismo tiempo, los enfermos terminales prolongan el proceso durante años, normalmente activos, libres de dolor y llevando una vida relativamente corriente.⁹ Este panorama facilita la aparición de matices nuevos en la conducta suicida.

En definitiva, el suicidio es una decisión privada y personal, al margen de estar a favor o en contra de ese derecho, pero es inevitable que esa decisión aparezca coloreada por distintas categorías sociales, culturales o biológicas, es decir, martirio, deserción, sexo, clase social, religión o serotoninas. La inversa, es decir, los colores sobre la decisión, es mucho más discutible.

DIVIDIENDO

Sin embargo, la muerte y el suicidio han estado casi siempre bajo el mandato de la contabilidad, la medida, el ser o no ser, el tanto por cien o por cien mil. Como mucho se restan los católicos del total o los solteros, las mujeres o los ancianos, pero la unidad es la muerte voluntaria. Un paso más allá es contar los intentos al margen de los consumados, y la suti-

leza llega hoy en día a medir la ideación suicida, aunque en realidad habría que calcular los que nunca lo han pensado en algún momento de su vida.

Algunos, como Richard Kalish se han empeñado no en sumar o restar sino en dividir lo indivisible, es decir, la muerte,¹⁰⁻¹² en sus propias palabras.

Kalish distingue, al menos, entre tres planos de existencia que implican también tres tipos de muerte y, añadiría por mi parte, tres posibilidades de suicidio.

En primer lugar, estaría la existencia y la muerte psicológica caracterizada principalmente por la conciencia de uno mismo y de todo lo demás que nos rodea. Aparece a una determinada edad y puede desaparecer o disminuir por diversas razones, como la vejez, enfermedades del tipo Alzheimer, accidentes cerebrales o circunstancias psicológicas especiales. La muerte psicológica significa la pérdida de conciencia, que tampoco es de todo o nada, sino que admite grados.

En segundo lugar, siguiendo a Kalish, estaría la muerte social. Cuando las personas te perciben como inexistente a todos los efectos, estás muerto para esas personas. Los ejemplos más típicos serían el internamiento en una residencia de ancianos, el abandono de un enfermo terminal, el que rompe de forma grave las reglas de su comunidad. La muerte social puede conducir a la muerte psicológica y física, relatada mil veces por antropólogos de tribus "primitivas", por sociólogos creyentes de la comunidad o por psicósomáticos trasnochados.

Por último, la muerte física ya sea biológica o clínica, parcial o total, atiende a la vida misma, la existencia sin conciencia ni sociedad o la inexistencia orgánica, el ser viviente en coma o mediante aparatos o el no ser de la muerte definitiva.

Dividir la muerte en planos, niveles o tipos tiene la ventaja de convertir el suicidio en una ficción estadística, el derecho a morir en un proceso complejo que transcurre desde el síndrome de Segismundo (¿no nacieron los demás? Pues si los demás nacieron ¿qué privilegios tuvieron que yo no gocé jamás?...) pasando por el suicidio crónico, "palmo a palmo" de Menniger,¹³ hasta la muerte asistida por la seguridad social. Desde este punto de vista, el suicidio es más un conjunto de actitudes que una decisión y su estudio una narración más que una estadística.

LA MALA VIDA

El síndrome de Segismundo nos permite formular un replanteamiento actual del sentido de la vida que une los problemas derivados de la discapacidad, la estigmatización social de la misma con dilemas morales, y responsabilidades sociales y legales del agravio que implica un mal nacimiento y el deseo de no haber nacido (es decir, un suicidio retroactivo). La mala vida plantea "el derecho a no nacer", la toma de conciencia de adolescentes y personas que reclaman responsabilidades a aquellos que decidieron una existencia que no desean, en definitiva, volvemos al dilema de vida y muerte.^{14,15}

Y si es que junto al derecho a morir, en la misma medida se ha formulado el derecho a no haber nacido; en contra de la apariencia, los derechos logrados por personas con serias dificultades (sean discapacidades adquiridas, genéticas o hereditarias) para tener una vida

plena, han alimentado la conciencia retrospectiva de que no es moral hacer vivir a alguien una vida llena de dificultades. Por eso aparece un nuevo protagonista en la escena, aquellos que deseando no vivir, reclaman responsabilidades a padres, médicos y a todo aquel que tuvo que ver con la existencia de "una vida injusta", al estilo de Segismundo.

Es decir, que incluso en el nacimiento ya se plantea quién decide: es cierto que el neonato no decide, pero también es cierto que más tarde "puede desear no haber nacido" y pide responsabilidades a quién lo hizo posible. Si el tema no fuera tan serio, tendríamos que abrir una nueva categoría, aunque suene a imposible: "el suicidio retroactivo". Lo llamativo es que no es imposible, al menos en el ámbito psicológico: las personas que reclaman dicha responsabilidad a sus padres, o los propios padres a los médicos, están afirmando un suicidio que no se le permitió. La mala vida es precisamente la vida injusta que no se hubiera deseado tener que afrontar. En terminología más académica está muy cercano a lo que Meninger¹³ llama "deseo de morir".

Los colectivos que empiezan a reivindicar responsabilidades "por haber nacido" alimentan la necesidad de reformular el tema del suicidio, más allá de la ideación y acto final de quitarse la vida y más allá de cualquier estadística. La literatura creciente sobre acciones legales de éste colectivo, la aparición de jóvenes reclamando responsabilidades por haberles dejado nacer es un ejemplo de ello. Hensel nos brinda también aquí esa oposición de contrarios que comentamos al comienzo del trabajo. Dentro del ámbito jurídico nos encontramos con los defensores de que la existencia es en sí misma un valor al que no se puede renunciar, ni se debe evitar, aunque conlleve una "mala vida", una "vida injusta, ilícita".¹⁴ Frente a ellos, otros juristas defienden que deben tramitarse las demandas por una negligencia profesional o personal cuando ésta obliga a un tercero a una existencia menoscabada, por el impulso de descendencia de unos padres que solo han pensado en ellos. Para estos juristas y colectivos minoritarios, la vida puede llegar a ser un "agravio", una insolencia que debe tener un coste. Volvemos a encontrarnos con las actitudes extremas de las que hablamos al comienzo de estas reflexiones. Y también se produce la respuesta moderada, algunas de estas personas agraviadas estarían dispuestas a aceptar la "vida injusta" si se le ayudara, un paralelismo con aquellos que "estarían dispuestos a morir" si se le permitiera ser asistido, ayudado en ese acto final.

Las reivindicaciones del colectivo de "vida injusta" no están exentas de implicaciones para las personas concretas, sino también por las imágenes negativas de la discapacidad para el colectivo general y para toda la sociedad, si se acepta sus alegatos de un nacimiento y/o vida injusta. Tanto es así, que se formulan, en términos jurídicos, qué circunstancias y tipos de discapacidad pueden ser sometidas a acciones legales, estableciendo de nuevo grados y matices en las actitudes extremas ante una "vida injusta". Esto ha llevado a la incorporación en el ámbito de la jurisprudencia de la evaluación e incorporación de modelos teóricos al uso en lo relacionado al nacimiento ilícito y vida injusta: desde el modelo médico tradicional, pasando por el modelo social hasta llegar al modelo de colectivo minoritario.

Frente al modelo médico, los dos últimos resaltan la fundamentación social de la discapacidad, hacen hincapié ambos modelos en que la percepción de la discapacidad es un producto derivado de las relaciones sociales y de los procesos de discriminación, frente a la limitación inherente que defiende el modelo tradicional. Sus diferencias residen en ver si

la discapacidad es más una experiencia privada, individual (modelo médico y social) o más allá de esa experiencia tal reconocimiento de la fundamentación social permite al discapacitado adquirir una identidad social, de grupo. Las implicaciones son claras, si en los dos primeros modelos la discapacidad se convierte en un tema privado que cada persona ha de aprender a resolver, en el último, la discapacidad es más que nada una cuestión política que debe afrontarse desde el ámbito de políticas jurídicas y de políticas públicas. Se fomenta con ello, que las personas con discapacidad se perciban a sí mismas como miembros de un grupo minoritario, como tantos otros que existen. Es en este contexto, que este grupo minoritario da fuerza y sentido de grupo integrado que tiene razones más que justas para incidir en "la desaparición de prácticas y estructuras sociales excluyentes como una cuestión de derechos civiles". No es tema de este trabajo profundizar en las implicaciones sociopolíticas de estas reivindicaciones, pero sirve como ejemplo de la dificultad de posicionarse, si es que debe hacerse, ante el tema de quién decide en el nacimiento, en la vida y en la muerte.

Complicando la evolución de estos modelos, en la actualidad se desarrollan nuevos enfoques más específicos que intentan profundizar distinguiendo entre los agravios del nacimiento ilícito, y la vida injusta. Una dicotomía que intenta mantenerse estableciendo una diferencia básica entre la vida injusta, donde se ve la vida del niño afectado como un agravio modificable (mejora y ayudas públicas), y el nacimiento erróneo, donde lo que quedó dañado es la elección perdida de los padres sobre el futuro del embarazo. Algunos teóricos tratan de fundamentar esta diferencia para abrir la puerta a las demandas jurídicas que niños y adolescentes con daños vitales están formulando a la sociedad en general, y a sus progenitores en particular. Más allá de las implicaciones jurídicas y políticas, lo cierto es que la creciente conciencia de este colectivo de su "derecho a no haber nacido" abre un campo de reflexión académico y social, con muchas ramificaciones en distintas áreas de las ciencias sociales.

Y es que si en el tema del nacimiento parece claro que la persona que nace no decide, es al mismo tiempo evidente que las visiones modernas de la discapacidad junto con los avances técnicos y morales, han evolucionado por unos derroteros que han propiciado el replanteamiento de hasta qué punto es aceptable pedir responsabilidades por una vida no deseada (hijo sano no deseado, o nacimiento con malformaciones genéticas, hereditarias o de mala praxis). Algo que está conduciendo a que tribunales de justicia tengan que enfrentarse a temas, extrajurídicos en su origen, como es "el sentido o valor de la existencia por encima de la vida", a que los científicos sociales, sean sociólogos o psicólogos, se vean obligados a reconducir los estudios de suicidio y a que la sociedad en general revise el binomio vida y muerte, dejando la primera en un debate abierto sobre el valor de la existencia en sí misma.

LA VIDA MISMA

Hacemos referencia ahora a ese período temporal entre el nacer y el morir, entre la aparición de una conciencia del yo, que se percibe como dueño de sí y su expansión y expresión en el mundo social que le toca vivir hasta el final de sus días. Si como vimos en el apartado

anterior, nacer con dignidad y apropiadamente se ha convertido en una cuestión controvertida y la literatura jurídica nos ha prevenido sobre temas como la concepción no deseada, el nacimiento ilícito, la vida injusta o la muerte errónea, el vivir y morir con dignidad lleva los mismos derroteros salvo que aquí los temas de debate son la cuestión de la autodeterminación, la autonomía del individuo frente a la sociedad y el Estado, la libertad para decidir qué hacer con la propia vida, su transcurso, envejecimiento y muerte.

Algunos autores han contribuido al tema de la muerte voluntaria desde una perspectiva más interpretativa y hermenéutica que la más extendida del suicidio agudo o la visión estadística, como por ejemplo, Karl Menninger, Goerge Minois, Jean Améry o Philippe Ariès, entre otros. Permiten transformar el suicidio como producto final y consumado en un concepto mucho más complejo que se va entretejiendo en el proceso de la vida misma. Vivir, envejecer y morir van inevitablemente juntos, aunque podamos dividirlos para profundizar en su significado y sentido.

Podemos hablar, al menos, de dos estructuras actitudinales con las que nos enfrentamos a la percepción vital del momento en que vivimos. Una es negar hasta el martirio la disminución de fuerzas y recursos que sentimos con el paso del tiempo, intentando mantener las posibilidades pasadas: es el viejo que quiere ser y aparentar juventud, que corre por la ciudad con un chándal de insólitos colores, que repite hasta el fastidio los últimos términos de moda en los medios de comunicación, y así sucesivamente. La otra actitud es anticiparse a la reducción vital que se ve venir, desertar del esfuerzo de adaptación y renovación ante lo nuevo; es el joven que ya es un anciano, rechazar las nuevas costumbres, tendencias y modas reduciendo al mínimo las propias posibilidades de existencia adecuada. Martirio y deserción son dos actitudes suicidas, una por inmovilismo en un tiempo que ya se fue, y la otra por escapismo ante lo que se ve venir.

EL SUICIDIO PSICOLÓGICO

Si recordamos la división de Richard Kalish sobre los distintos planos de existencia y muerte, el psicológico se caracteriza por la pérdida de conciencia de sí mismo y de lo que te rodea, ya sea total, parcial o paulatina, como en el tópico ejemplo biológico de la enfermedad de Alzheimer. Pero también existen ejemplos psicológicos, como Roy F. Baumeister que en su teoría sobre el suicidio como una huida del *self*, como escapismo de uno mismo, habla de cierta deconstrucción de mecanismos cognitivos, conductas desinhibidas y pasividad.¹⁶ Jean Améry, nacido como Hanns Mayer, judío superviviente de Auschwitz, y fallecido por suicidio en 1978, dedica todo un capítulo en su obra sobre el envejecimiento al fenómeno de convertirse en un extraño de sí mismo, una especie de suicidio lento e inevitable, por mucho que intentes eternizar el momento o salir huyendo. El individuo que envejece, dice, es cada vez más partícipe de un yo desposeído de mundo; en parte se convierte en tiempo, a través del pasado acumulado de los recuerdos del espíritu y del cuerpo, en parte deviene cada vez más en su propio cuerpo. Y añade en otro momento: "Si queremos definir concisamente la condición fundamental del envejecimiento, podemos resumirla en los conceptos de pena y sufrimiento. Penosa es la confusa semi-consciencia de la incurabilidad de un mal, y atormentadora es la certeza, normalmente no aceptada en todas sus consecuencias y, no

obstante presente en todo el espacio existencial, de que tras cualquier enfermedad aguda podemos curarnos en sentido médico, pero que en nuestra vivencia nos levantaremos del lecho más enfermos de lo que lo estábamos antes”.^{17,18}

En definitiva, Améry enfoca el suicidio ya sea lento, paulatino, palmo a palmo o agudo, es decir, por envejecimiento¹⁷ o levantando la mano contra uno mismo¹⁸, diciendo que: “Al individuo que envejece, no sólo se le escapa el mundo, sino que se le convierte en enemigo; todo ser humano, tarde o temprano, con un cansancio más o menos profundo, renuncia a la lucha desigual y se desentiende. El día de la retirada con banderas desplegadas, de la derrota a manos de un mundo convertido en enemigo nos alcanza a todos: es tan cierto como la muerte que anuncia”.

EL SUICIDIO SOCIAL

El segundo nivel de Kalish es el de la existente o muerte social. Los ejemplos siempre recurridos son el internamiento en una residencia de ancianos, el abandono de un enfermo terminal o el que rompe de forma grave las reglas de su comunidad. Pero el distanciamiento de la sociedad tiene caminos más insidiosos, la visión que los demás tienen de uno mismo y de su trayectoria vital, o la percepción que uno tiene de la cultura actual que siempre es posterior a la que pertenecemos. Una vez más Jean Améry lo señala con precisión:

«¿Qué quiere decir edad social? En la vida de todo ser humano hay un punto en el tiempo o, si se quiere expresar con precisión matemática, el entorno de un punto, en el que ese ser humano descubre que no es más que lo que es. De pronto reconoce que el mundo no le concede ya el crédito de su futuro, no está dispuesto a considerarle como aquel que podría ser. En la imagen que de él se hace la sociedad ya no incluye las posibilidades que él creía que todavía se le ofrecían. (...) El ser humano que envejece, cuyas realizaciones ya han sido contabilizadas y sopesadas, está condenado.»¹⁷

Es cierto que parte del suicidio social viene enmarcada por la mirada del otro, pero también es verdad que nosotros mismos dejamos de entender el mundo.

«Quien alcanza el umbral (...) debe reconocer en algún momento que ya no entiende el mundo. Este aspecto del envejecimiento social, el envejecer culturalmente, en el sentido más amplio, se suele poner de manifiesto a lo largo de un proceso bastante largo y poco dramático de percepciones sucesivas.»¹⁷

Y ante este envejecimiento social y cultural solo caben dos actitudes, como ya mencionamos anteriormente, el inmovilismo o el escapismo, el martirio o la deserción, dos opciones inevitablemente suicidas. La decisión es nuestra, por supuesto, pero el proceso es inevitable.

EL SUICIDIO FÍSICO

En tercer y último lugar, Kalish menciona el plano de la existencia o la muerte física, en nuestro planteamiento también el suicidio físico, ya sea biológico o clínico, es decir, parcial o total, la existencia sin conciencia ni sociedad o la inexistencia orgánica. En esta categoría se ha desarrollado la mayor parte de los estudios del suicidio desde los trabajos clásicos

de Durkheim hasta la actualidad. Sin embargo, existe cierto pesimismo sobre los resultados obtenidos hasta el momento. David Lester, uno de los autores más originales y sugestivos sobre el tema que nos ocupa, llega a la conclusión de que en las últimas décadas no ha habido ningún avance fundamental ni a través de las series de datos estadísticos ni en los planteamientos teóricos, con una tendencia en ambos casos a repetirse hasta la saciedad.^{19,20}

La incuestionable importancia de los estudios de Durkheim sobre el suicidio no debe ocultar el problema de reducción al que nos ha limitado durante todo este tiempo: el suicidio como un hecho social, como una tendencia estadística que se limita a cuantificar el fenómeno total y definitivo de la muerte brusca y definitiva, dejando al margen amplios procesos y recorridos de la vida que impulsan lentamente hacia la muerte voluntaria.

UNA DECISIÓN SIN PREMISAS

En definitiva, el derecho al suicidio no es un hecho puntual que se decide en un momento determinado y de forma definitiva. Se parece más bien a un goteo continuo a lo largo de toda la vida que desemboca inevitablemente en un final. Si admitimos la existencia de distintos planos o niveles de vida y muerte, el suicidio se desarrolla a través de ellos hasta alcanzar un término.

Por supuesto que es lícito plantearse si el suicidio puede ser una muerte adecuada y racional, como lo hace Lester,²¹ pero las premisas nunca justifican plenamente la conclusión. Lester piensa que el suicidio puede ser una muerte adecuada cuando se alcanzan de forma correspondiente la muerte psicológica, social y física. Pero esa coincidencia, me parece a mí, es mera casualidad, no una decisión personal. En cuanto a que el suicidio pueda ser racional, todavía es más complicado porque las teorías de la decisión racional estuvieron de moda en economía y en ciertas áreas de sociología, pero en las decisiones vitales están desacreditadas hace mucho tiempo por la importancia de los procesos psicológicos. Como mucho, Lester consigue aceptar una especie de suicidio razonable, que no es lo mismo que racional.

El suicidio puede que sea el único derecho que solo se puede discutir a posteriori, lo que carece totalmente de importancia para el que lo ha decidido. Es una conclusión cuyas premisas se derriten a lo largo de toda una vida.

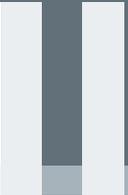
Tabla 1. Asociación multivariante para RS (modelo dicotómico)

	Físico	Psicológico	Social
Nacer	Aborto y sus variedades médicas	Conciencia de sí mismo y nacimiento injusto	Vida injusta y demanda judicial
Vivir	Percepción, deterioro y enfermedades	Extrañarse de sí mismo, permanecer, huir	Envejecimiento cultural y abandono social
Morir	Suicidio biológico y clínico	Pérdida de conciencia	Edad social y la mirada del otro

BIBLIOGRAFÍA

1. Jung, C. *Obra Completa*, 1935; Madrid: Trotta, 2009; Vol. 18/1.
2. Frankl, V. *El hombre en busca de sentido*. 1946; Barcelona: Herder, 1991
3. Szasz, Th. *Suicide Prohibition*. En: Syracuse University Press. 2011.
4. Jankélévitch, V. *La Muerte*. 1966; Valencia: Pre-Textos, 2002.
5. Ariés, Ph. *Historia de la muerte en Occidente*; 1975; Barcelona: El Acanalado, 2000
6. Ariés, Ph. *El hombre ante la muerte*; (1977); Taurus, 1983.
7. Minois, G. *Historia de la vejez*. 1987; Editorial Nerea, 1989.
8. Minois, G. *Histoire du suicide: La société occidentale face à la mort volontaire*; Librairie Arthème Fayard; 1995
9. Bryant, C.D (ed). *Handbook of death and dying*; Sage Publications; 2003.
10. Kalish, R. A Continuum of Subjectively Perceived Death. *The Gerontologist*; 1966; 6(2), 73-76
11. Kalish, R. *Life and Death: Dividing the Indivisible*; Soc. Sci. & Med. 1968; Vol. 2, pp.249-259
12. Kalish, R. *Death, grief, and caring relationships*. 1981; Monterrey, Cal.: Brooks /Cole Publishing Company.
13. Menninger, K. *El hombre contra sí mismo*. 1938; Barcelona: Ediciones Península, 1972.
14. Hensel, WF. *The Disabling Impact of Wrongful Birth and Wrongful Life Actions*; Harvard Civil Rights-Civil Liberties Law Review. 2005, Vol. 40, 141-195
15. Strasser, M. *Wrongful Life, Wrongful Birth, Wrongful Death, and the Right to Refuse Treatment: Can Reasonable Jurisdictions Recognize All But One?* Missouri Law Review, Vol. 64, Iss. 1 [1999], Art. 7.
16. Baumeister, R.F. *Suicide as Escape from self*. En: *Psychological Review*, 1990, vol. 97, 1, 90-113.
17. Améry, J. *Revuelta y Resignación. Acerca del envejecer*; 1968; Valencia: Pre-Textos, 2011.
18. Améry, J. *Levatar la mano sobre uno mismo; Discurso sobre la muerte voluntaria*; 1976; Valencia: Pre-Textos, 2005.
19. Lester, D. *The End of Suicidology*; Crisis, 21/4; 2000
20. Lester, D. *Research priorities in suicidology*. En: Shrivastava, Kimbrell, Lester (eds), *Suicide from a Global Perspective*. Nova Science Publishers, Inc. 2012.
21. Lester, D. *Can suicide be a good death?*; Death Studies, 30: 511–527;2006

LA CLÍNICA DEL DÍA A DÍA EN LA CONDUCTA SUICIDA



La conducta suicida como complicación de la depresión resistente

4

P.A. Sáiz, J. Rodríguez-Revuelta, A. Velasco, L. de la Fuente, L. González Blanco, L. García Álvarez, L. Jiménez-Treviño, I. Menendez-Miranda, P. García-Portilla González, J. Bobes García

Se estima que, aproximadamente, el 10-15% de la población mundial está afectada por depresión mayor (MDD) a lo largo de su vida, siendo la primera causa de discapacidad, con unos 300 millones de personas afectadas en el mundo y se espera que constituya la segunda causa de carga global de enfermedad para el año 2020.¹ De igual modo, se estima que aproximadamente el 10-30% de personas con MDD son resistentes a todos los tratamientos estándares habituales.²

Tanto los costes directos como los indirectos asociados a la depresión resistente (TRD) duplican a los generados por los pacientes con MDD que responden a los tratamientos.³ De igual modo, la TRD tienen un exceso de mortalidad por suicidio respecto a la población general, con una tasa de mortalidad estandarizada (TMS) de 9.98, pero no de todas las causas de mortalidad (TMS = 0.81).⁴ Por otra parte, Kautzky *et al.*, utilizando algoritmos de *machine learning*, sugieren que la suicidalidad, una edad temprana de debut, la edad del primer tratamiento, la necesidad de tratamiento en unidad de hospitalización, una escasa respuesta al primer antidepresivo utilizado, rasgos de melancolía y comorbilidad con trastorno de pánico son factores que incrementan el riesgo de TRD y disminuyen la posibilidad de remisión.⁵

¿EXISTEN FACTORES CAUSALES COMUNES QUE EXPLIQUEN EL VÍNCULO ENTRE DEPRESIÓN RESISTENTE Y SUICIDABILIDAD?

Como se ha comentado previamente el comportamiento suicida se asocia con la TRD, pudiendo ser causa o consecuencia de la misma. A lo largo de este capítulo se tratará de buscar posibles nexos comunes entre ambas patologías.

Maltrato en la infancia

La gran complejidad del comportamiento suicida ha generado la proliferación de múltiples intentos de acercamiento comprensivo que se han plasmado en diferentes modelos explicativos.

El modelo más aceptado en la actualidad es el de diátesis-estrés, postulado por el grupo de la Universidad de Columbia que integra la existencia de una serie de factores que generen vulnerabilidad o diátesis, sobre los que actuarían los factores precipitantes como desencadenante final del comportamiento suicida.⁶ En dicho modelo se postula que factores relacionados con el desarrollo, tanto de tipo biológico (genéticos) como psicológico o clínico (adversidad/maltrato en edades tempranas de la vida), podrían tener relevancia causal en las alteraciones neuroendocrinas (eje hipotálamo-hipófiso-adrenal –HPA), neuroquímicas

(serotonérgicas, noradrenérgicas e inmunológicas) y/o clínicas (pesimismo, desesperanza, impulsividad-agresiva), detectadas en pacientes con comportamiento suicida y conferir vulnerabilidad hacia dicho comportamiento.⁷

En ese sentido, cabe reseñar que existen datos meta-analíticos que ponen de manifiesto que el maltrato en la infancia predice un curso desfavorable de la depresión y una peor respuesta a los tratamientos estándar convencionales.⁸ Datos que son corroborados en otro reciente meta-análisis⁹ que incluye un total de 184 estudios y cuyo objetivo es determinar la asociación entre maltrato en la infancia y depresión en población adulta, pone de manifiesto que el maltrato en la infancia, especialmente el abuso y la negligencia emocional, constituyen un factor de riesgo de TRD de comienzo temprano y curso tendente a la cronicidad.

Por otra parte, datos procedentes del estudio TORDIA (*Treatment of Resistant Depression in Adolescent Study*)¹¹, ponen de manifiesto que, incluso, existe un diferente impacto en la respuesta al tratamiento pautado en función del tipo de maltrato padecido en la infancia. Así, aquellos con historia de abuso físico o sexual tienen una tasa de respuesta más elevada a las 12 semanas a la terapia de combinación (ISRS o Venlafaxina + Terapia Cognitivo Conductual) versus monoterapia con tratamiento farmacológico similar. Sin embargo, los adolescentes sólo con historia de abuso sexual tienen respuesta similar a ambas opciones terapéuticas (combinación versus monoterapia farmacológica), mientras que aquellos con historia de abuso físico tienen una peor respuesta a la terapia combinada. Subrayando los autores las posibles implicaciones terapéuticas de los hallazgos encontrados.

Inflamación

Existen múltiples evidencias que ponen de manifiesto que un estado de inflamación crónico puede contribuir a cambios estructurales y funcionales detectados en la depresión y el comportamiento suicida.¹¹⁻¹³

Más concretamente, la neuroinflamación parece relacionarse, tanto en la TRD como en el comportamiento suicida, con una disregulación de la vía de que quinurenina que llevaría a un incremento de la producción de N-Metil-D-aspartato (NMDA), agonista del receptor del ácido quinolínic lo cual se acompañaría de una reducción de los metabolitos neuroprotectores y de una estimulación del sistema glutamatérgico.

En ese sentido, cabe señalar que datos meta-analíticos recientes¹⁴ ponen de manifiesto la infusión IV de una única dosis de ketamina (un antagonista de receptores NMDA), se acompaña de una rápida reducción de ideación suicida en el mismo día de la infusión y esta reducción perdura al menos una semana tras la administración en pacientes con depresión (uni / bipolar) y ideación suicida. Por otra parte, los efectos de la ketamina sobre la ideación suicida son parcialmente independientes de sus efectos sobre el humor.

Genes

El sistema serotonérgico y, más concretamente el polimorfismo 5-HTTLPR, del gen del transportador de serotonina (SLC6A4) ha sido asociado, en múltiples investigaciones, con una mayor vulnerabilidad para padecer trastornos depresivos y/o comportamientos suicidas, modulando la influencia de acontecimientos vitales estresantes (AVEs). Así un reciente meta-análisis,¹⁵ que incluye un total de 51 estudios y 51.499 pacientes, pone de manifiesto

que los portadores del alelo corto ("s"), hipofuncionante, de dicho gen tienen un mayor riesgo de depresión cuando se exponen a AVEs, si bien el tamaño del efecto es muy pequeño [OR (95% IC) = 1.18 (1.09-1.28)].

Por otra parte, también existen evidencias meta-analíticas de que este mismo polimorfismo podría predecir, al menos en población caucásica, respuesta y remisión al tratamiento antidepresivo, con mejores resultados terapéuticos a los ISRS en los portadores del alelo largo ("L"), normofuncionante [OR (95%CI) = 1.58 (1.16-2.16) en el caso de respuesta y OR (95%CI) = 1.53 (1.14-2.04) en el caso de remisión].¹⁶ Estando modulada dicha asociación por factores como la edad, el sexo y la edad de comienzo de la depresión.

Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

Un amplio cuerpo de investigación pone de manifiesto que en el comportamiento suicida existe una disfunción del eje HPA. Más concretamente, una reciente revisión de la literatura muestra que en la mayoría de estudios realizados se detecta una asociación significativa entre polimorfismos en los genes FKBP5, (gen que codifica una proteína que disminuye la sensibilidad de los receptores glucocorticoideos a los efectos de los corticosteroides) y en el CRHR1, (gen del receptor de la hormona liberadora de corticotropina tipo 1) y una mayor tasa de tentativas suicidas.¹⁷

Por otra parte, variantes polimórficas tanto del gen FKBP5 como del CRHBP (gen de la proteína de unión de la hormona liberadora de corticotropina), se han asociado con mayor probabilidad de comportamiento suicida en personas con antecedentes de maltrato en la infancia.¹⁸

Más recientemente se ha demostrado que polimorfismos de los genes FKBP5 y CRHBP podrían estar implicados en la posibilidad de respuesta y remisión (ante los tratamientos antidepresivos convencionales), y por tanto posibilidad de aparición de TRD en pacientes con MDD.^{19,20}

CONSIDERACIONES FINALES

A pesar de que, al menos en parte, los factores previamente mencionados podrían subyacer tanto a la TDR como al comportamiento suicida, existen aún numerosos aspectos por dilucidar y desafortunadamente no todos los hallazgos existentes hasta la fecha son concordantes. Así, por ejemplo, existe otro meta-análisis muy reciente,²¹ que no encuentran que la interacción entre el alelo "s" del polimorfismo 5-HTTLPR y los factores ambientales estresantes predispongan hacia la posibilidad de aparición de depresión, y concluyen, que si dicha interacción existiera no sería generalizable, tendría un efecto muy modesto y sería sólo observable en situaciones límite. Otro posible ejemplo serían los resultados del estudio TORDIA en el que no se encuentra ninguna relación entre variantes polimórficas del gen FKBP5 y respuesta terapéutica a antidepresivos, si bien, dicho estudio carece de grupo placebo y no existe medición de los niveles plasmáticos de los fármacos utilizados.²²

Por otra parte, es necesario tener presente la posibilidad de interacciones epistáticas entre diferentes polimorfismos de diferentes genes. Por ejemplo, el polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4 y el polimorfismo Val/Met del gen BDNF. Hay que tener presente, que am-

Los polimorfismos, modifican la funcionalidad de sistemas de neurotransmisión diferentes, pero interconectados entre sí, que han sido relacionados con la depresión y con la modulación de la neurogénesis y plasticidad de circuitos involucrados en el procesamiento emocional. Queríamos traer a colación que el alelo Met se asocia con una menor funcionalidad del BDNF. Todo ello, podría llevarnos a hipotetizar que las personas portadoras del alelo "s" y del alelo Met (ambos alelos hipofuncionantes), podrían tener una menor capacidad neuroadaptativa en respuesta a AVEs y mayor riesgo de desarrollar depresión en la vida adulta. Pues bien, en contra de lo esperado, hace poco más de un año, se ha publicado un estudio en el cual se demuestra que el genotipo S/S del 5-HTTLPR ejerce su efecto negativo sobre la salud mental, tras situación de abuso durante la infancia, sólo en portadores del genotipo Val/Val, pero no en presencia del alelo Met. Además, sorprendentemente, el alelo "L" del 5-HTTLPR emerge como un factor de riesgo de depresión en los portadores de uno o dos alelos Met del polimorfismo del BDNF.²³

De igual modo, existen datos que ponen de manifiesto que el papel de las variantes polimórficas puede ser más o menos relevante en función del soporte social que tiene el individuo. Así, en las personas con elevado soporte social el genotipo 5-HTTLPR no sería relevante a la hora de determinar la posibilidad de aparición de sintomatología depresiva. Sin embargo, entre las personas con bajo soporte social, y en contra de lo esperado, los portadores de al menos un alelo "s" mostrarían un mayores niveles de sentido de coherencia y resiliencia, así como menos sintomatología depresiva que los portadores del genotipo "L/L".²⁴

Siendo, por tanto, factible que determinados polimorfismos genéticos deberían de ser conceptualizados como facilitadores de "plasticidad" y no de "vulnerabilidad". Dicho de otro modo, no serían responsables de que una determinada persona desarrollara un trastorno mental tras exposición a adversidad, sino que, por una parte, facilitarían que se beneficiase más de situaciones de apoyo (favorecedoras) y, por otra, facilitarían una mayor afectación ante situaciones desfavorables.²⁵

Señalar por último, que también es posible en el caso de la TRD la posibilidad de falsos positivos generada por la inadecuada utilización de todas las posibilidades terapéuticas con evidencias científicas, así como la posibilidad de errores diagnósticos que se acompañan de inadecuados tratamientos. Concretamente, Bschor *et al.*,²⁶ ponen de manifiesto que la prevalencia diagnóstica de trastorno bipolar en pacientes con un episodio de depresión mayor, oscila notablemente (entre 11,6% y 58,7%) según los criterios diagnósticos utilizados.

Como consideración final, y tras lo expuesto previamente, nos gustaría señalar la TRD en un problema real al que los clínicos nos enfrentamos con frecuencia. Existiendo datos, pero no todos, que podrían sugerirnos la existencia de factores causales comunes con el comportamiento suicida, lo que podría explicar al menos en parte, el porqué de la asociación tan elevada entre TRD y suicidalidad. Todo ello nos avoca a la necesidad y una minuciosa y adecuada evaluación (y constatación de la misma) de nuestros pacientes. E incluso, en ocasiones, debería de llevarnos a la posibilidad de re-evaluar nuestros diagnósticos y a la "obligación" de los abordajes terapéuticos más adecuados para cada caso individual.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). *Depression and other common mental disorders*. 2017, WHO reference number: WHO/MSD/MER/2017.2.
2. Thase ME, Schwartz TL. *Choosing medications for treatment-resistant depression based on mechanism of action*. En: *J Clin Psychiatry*. 2015; 76:720-7. doi: 10.4088/JCP.14052ah2c.
3. Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I, et al. *Direct and Indirect Cost Burden and Change of Employment Status in Treatment-Resistant Depression: A Matched-Cohort Study Using a US Commercial Claims Database*. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2). pii: 17m11725. doi: 10.4088/JCP.17m11725.
4. Olin B, Jayewardene AK, Bunker M, Moreno F. *Mortality and suicide risk in treatment-resistant depression: an observational study of the long-term impact of intervention*. *PLoS One*. 2012;7:e48002. doi: 10.1371/journal.pone.0048002.
5. Kautzky A, Baldinger-Melich P, Kranz GS, Vanicek T, Souery D, Montgomery S, et al. *A New Prediction Model for Evaluating Treatment-Resistant Depression*. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:215-22. doi: 10.4088/JCP.15m10381.
6. Mann JJ, Oquendo M, Underwood MD, Arango V. *The neurobiology of suicide risk: a review for the clinician*. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 2):7-11.
7. Carballo JJ, Akamnonu CP, Oquendo MA. *Neurobiology of suicidal behavior. An integration of biological and clinical findings*. *Arch Suicide Res*. 2008;12:93-110. doi: 10.1080/13811110701857004.
8. Nanni V, Uher R, Danese A. *Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis*. *Am J Psychiatry*. 2012;169:141-51.
9. Nelson J, Klumppendt A, Doeblner P, Ehring T. *Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis*. *Br J Psychiatry*. 2017;210:96-104. doi: 10.1192/bjp.bp.115.180752.
10. Shamseddeen W, Asarnow JR, Clarke G, Vitiello B, Wagner KD, Birmaher B, et al. *Impact of physical and sexual abuse on treatment response in the Treatment of Resistant Depression in Adolescent Study (TORDIA)*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:293-301. doi: 10.1016/j.jaac.2010.11.019.
11. Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D. *Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model*. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17:564-86.
12. Leonard BE. *Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?* *Acta Neuropsychiatr*. 2018;30:1-16. doi: 10.1017/neu.2016.69.
13. Serafini G, Adavastro G, Canepa G, Capobianco L, Conigliaro C, Pittaluga F, et al. *Abnormalities in Kynurenine Pathway Metabolism in Treatment-Resistant Depression and Suicidality: A Systematic Review*. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16:440-53. doi: 10.2174/1871527316666170413110605.
14. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, et al. *The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis*. *Am J Psychiatry*. 2018;175:150-8. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040472.
15. Bleys D, Luyten P, Soenens B, Claes S. *Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update*. *J Affect Disord*. 2018;226:339-45. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.050.
16. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. *Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy*. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22:239-58. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003.
17. De la Cruz-Cano E. *Association between FKBP5 and CRHR1 genes with suicidal behavior: A systematic review*. *Behav Brain Res*. 2017;317:46-61. doi: 10.1016/j.bbr.2016.09.032.
18. Roy A, Hodgkinson CA, Deluca V, Goldman D, Enoch MA. *Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior*. *J Psychiatr Res*. 2012;46:72-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.009.
19. Fabbri C, Corponi F, Albani D, Raimondi I, Forloni G, Schruers K, et al. *Pleiotropic genes in psychiatry: Calcium channels and the stress-related FKBP5 gene in antidepressant resistance*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:203-10. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.005.
20. O'Connell CP, Goldstein-Piekarski AN, Nemeroff CB, Schatzberg AF, Debattista C, Carrillo-Roa T, et al. *Antidepressant Outcomes Predicted by Genetic Variation in Corticotropin-Releasing Hormone Binding Protein*. *Am J Psychiatry*. 2018;175:251-61. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17020172.

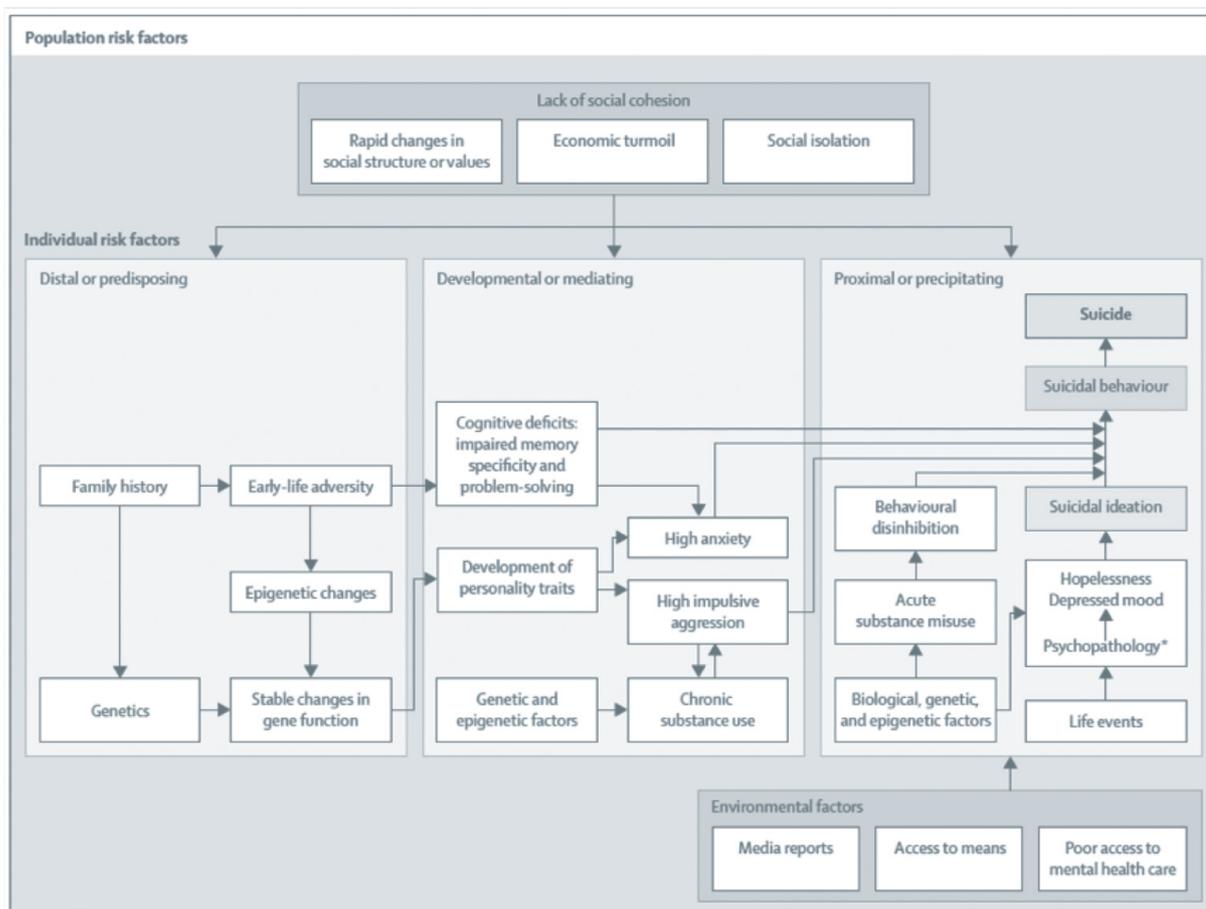
21. Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, Ma Y, Anstey KJ, Banaschewski T, et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry*. 2018;23:133-42. doi: 10.1038/mp.2017.44.
22. Brent D, Melhem N, Ferrell R, Emslie G, Wagner KD, Ryan N, et al. Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry*. 2010;167:190-7. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040576.
23. Grabe HJ, Schwahn C, Mahler J, Appel K, Schulz A, Spitzer C, et al. Genetic epistasis between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and the 5-HTT promoter polymorphism moderates the susceptibility to depressive disorders after childhood abuse. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36:264-70. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.09.010.
24. Reinelt E, Barnow S, Stopsack M, Aldinger M, Schmidt CO, John U, et al. Social support and the serotonin transporter genotype (5-HTTLPR) moderate levels of resilience, sense of coherence, and depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168B:383-91. doi: 10.1002/ajmg.b.32322.
25. Belsky J, Hartman S. Gene-environment interaction in evolutionary perspective: differential susceptibility to environmental influences. *World Psychiatry*. 2014;13:87-9. doi: 10.1002/wps.20092.
26. Bschor T, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, et al. Are bipolar disorders underdiagnosed in patients with depressive episodes? Results of the multicenter BRIDGE screening study in Germany. *J Affect Disord*. 2012;142:45-52. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.042.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los modelos que conceptualizan la conducta suicida, hacen referencia a los acontecimientos vitales como factores causales, ya sea en etapas iniciales del desarrollo (factores predisponentes), o en la irrupción misma de la conducta (precipitantes).¹ (Figura 1)

Los acontecimiento o eventos vitales son experiencias que producen cambios abruptos y que producen efectos marcados a largo plazo. Se pueden clasificar en normativos, aquellos que son predecibles o son transiciones que las familias experimentan a lo largo de la vida, y no-normativos que son impredecibles, tanto positivos como negativos, y pueden tener efectos desestabilizantes sobre el funcionamiento familiar.

Figura 1. Modelos del riesgo suicida



Es interesante, desde el punto de vista de los modelos biológicos explicativos de la enfermedad (**Figura 2**), el papel del ambiente como exposoma haciendo referencia a fenómenos fisicoquímicos y su interacción biológica frente a los modelos socio-ecológicos donde el ambiente hace referencia a factores familiares, sociales, institucionales y políticos. Los acontecimientos vitales pueden enmarcarse más en este segundo modelo. Por último, aun con el avance que el primer modelo ha supuesto en la medicina personalizada, el código postal donde nace una persona sigue siendo el primer determinante de su salud futura por encima de su código genético.²

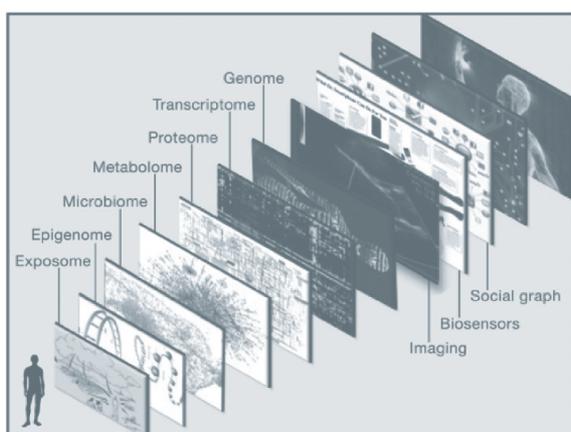
Empíricamente, revisando los estudios que hemos realizado entre los años 1995-2005, hemos comprobado que los acontecimientos vitales suponen un riesgo más importante que los factores clínicos, genéticos y biológicos para los intentos de suicidio. En la **Figura 3** pueden observarse estudios con la misma población en los cuales se estima el riesgo (odds ratio) que confieren diversos factores para realizar un intento de suicidio, como grupo control se utilizó a un grupo de controles sanos (donantes de sangre).

ACONTECIMIENTOS VITALES COMO PREDISONENTES

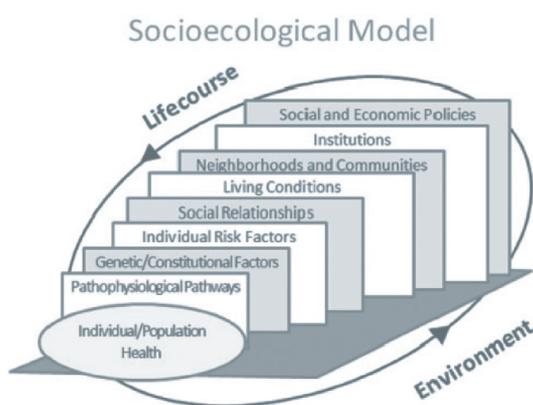
Los acontecimientos vitales pueden tener efectos directos sobre la constitución biológica en las etapas precoces de la formación del individuo, e incluso previo a la concepción a través de mecanismos epigenéticos sobre sus progenitores (**Figura 4**). Hay que pensar en ellos como una huella que va a acompañar al individuo condicionándole biológica, fisiológica y psicológicamente.

En la conducta suicida son especialmente importantes los acontecimientos vitales relacionados con el cuidado y el abuso en la infancia. Es muy relevante la separación parental, el abuso físico y emocional en la infancia.³ En este sentido, el maltrato infantil se relaciona con conducta suicida más precoz, severa y repetitiva; así como una mayor impulsividad, desesperanza y labilidad afectiva.⁴ Por si fuera poco, estos acontecimientos re-experimentados en la edad adulta aumentan la vulnerabilidad de la conducta suicida.

Figura 2. Modelo socioecológico versus medicina personalizada



Topol, 2014



Kaplan GA, Everson SA, Lynch JW, 2000

Figura 3. Factores biológicos, genéticos, clínicos y acontecimientos vitales en los estudios realizados por Baca-García y cols.

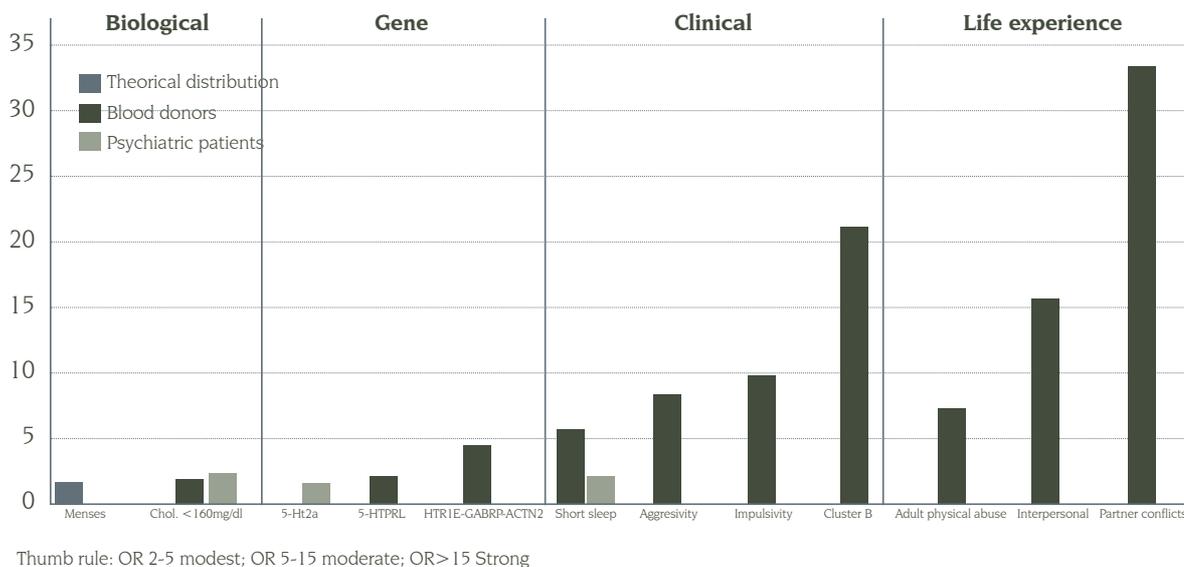
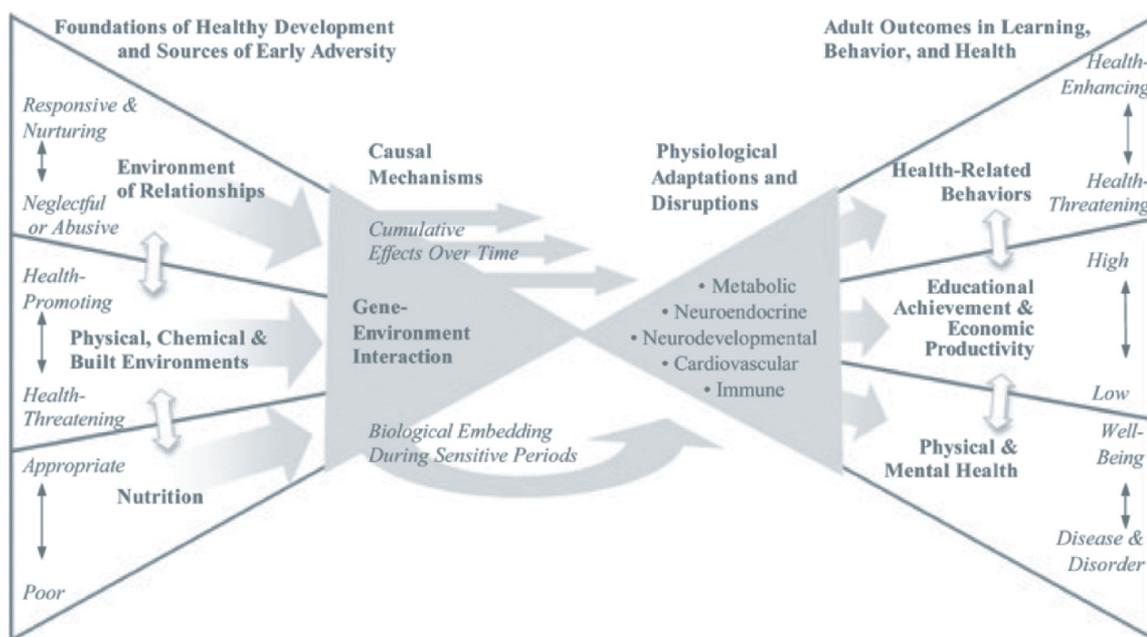


Figura 4. Acontecimientos vitales y desarrollo



Desde un punto de vista preventivo, se ha comprobado que cuanto más precoz es una intervención es más eficaz y tiene menos costes para la sociedad.

ACONTECIMIENTOS VITALES COMO PRECIPITANTES

El estudio de los factores vitales como precipitantes ofrece varios desafíos no resueltos. El primero, como se ha visto anteriormente, la definición de los acontecimientos y los criterios operativos para medirlos. Un segundo problema es la estimación del tiempo en que actúan y la duración de su efecto. En este sentido es interesante la revisión sobre la dis-

tribución temporal de los actos suicidas (**Figura 5**) que hacen Galvão y cols.⁵ Claramente existen patrones temporales influidos por aspectos atmosféricos (clima, estaciones) y socioculturales (fechas señaladas, lunes por la mañana), lo cual hace pensar que la agregación de acontecimientos vitales no es continua y la duración del efecto es limitada.

En los intentos de suicidio los acontecimientos vitales que aportan un mayor riesgo de suicidio son: los problemas en las relaciones de pareja y los que afectan a las rutinas diarias y a las relaciones sociales (**Tabla 1**). Sin embargo cuando se comparan los intentos de suicidio y los suicidios consumados utilizando datos de autopsia psicológica, se comprueba que para los suicidios consumados los problemas de salud son más relevantes (**Tabla 2**).

Un tema muy relevante para la literatura del suicidio en los últimos años es la relación entre las tasas de suicidio y las situaciones de crisis económica. En nuestro medio esta relación representa en realidad la relación entre el suicidio y el paro en poblaciones vulnerables, en concreto en varones jóvenes (**Figura 6**).

INTERACCIONES ENTRE LOS FACTORES AMBIENTALES Y LA CONDUCTA SUICIDA

Los acontecimientos vitales en etapas precoces de la vida pueden afectar directamente a la conducta suicida (C) y a través de 5 mediadores: (M1) síntomas psiquiátricos, (M2) impulsividad, (M3) alcohol, (M4) disfunción familiar, and (M5) disfunción social (**Figura 7**).⁶

Blasco *et al.*⁷ han propuesto que los acontecimientos vitales tienen una especificidad como desencadenantes según la personalidad del paciente. Así, por ejemplo, los pacientes con trastornos paranoide o esquizotípicos aumentan el riesgo de suicidio en presencia de cambios sociales, en narcisistas con problemas laborales y en antisociales con problemas legales.

Sabemos que el 50% de la conducta suicida se explica por factores genéticos. De ahí que la posible interacción genética ambiente (GxE) en la conducta suicida haya recibido mucha

Figura 5. Distribución temporal

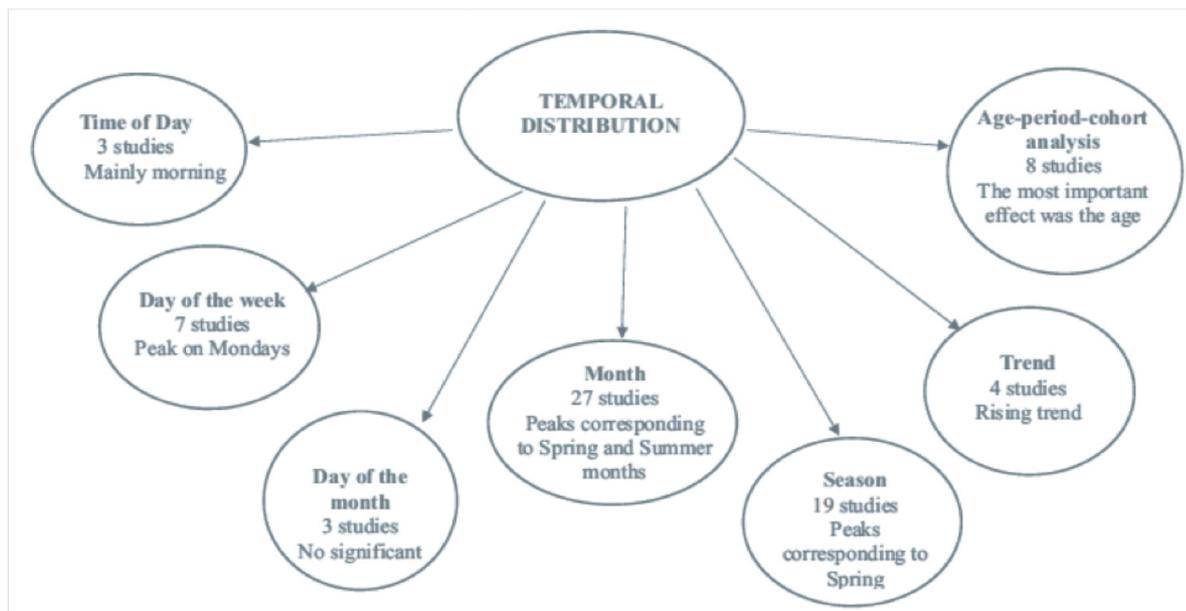


Tabla 1. Intentos de suicidio y acontecimientos vitales (Baca-García, 2007)

	Attempters (%)	Controls (%)	Statistics	OR (95% CI)
Holmes and Rahe's scale items				
Change in health of a family member	14	32	Fisher Exact test p < 0.0010	0.3 (0.2-0.5)
Close relative death	14	8	Fisher Exact test p < 0.0020	2.3 (1.4-3.9)
Partner arguments	36	2	Fisher Exact test p < 0.0010	29.4 (12.5-66.7)
New family member	36	8	Fisher Exact test p < 0.0010	6.9 (4.2-11.2)
Separation/divorce	23	3	Fisher Exact test p < 0.0010	8.2 (4.2-16.1)
Life routines	20	2	Fisher Exact test p < 0.0010	13.0 (5.5-31.3)
Family member	14	32	Fisher Exact test p < 0.0010	0.3 (0.2-0.5)
Working conditions	18	10	Fisher Exact test p < 0.0070	2.0 (1.2-3.2)
Household move	20	9	Fisher Exact test p < 0.0010	2.4 (1.5-4.0)
In-law problems	4	1	Fisher Exact test p < 0.0140	5.8 (1.2-27.0)
Economic changes	17	3	Fisher Exact test p < 0.0010	5.8 (2.9-11.5)
Being fired	10	2	Fisher Exact test p < 0.0010	4.8 (2.0-11.4)
Social activities	15	2	Fisher Exact test p < 0.0010	10.6 (4.1-27.8)
Life event index	3.2 (SD = 1.8)	1.1 (SD = 1.0)	T = 18.6, df = 578, p < 0.0010	
Social re-adjustment index	127.6 (SD = 71.5)	40.6 (SD = 39.1)	T = 18.7, df = 578, p < 0.0010	

Tabla 2. Acontecimientos vitales en intentos de suicidio versus suicidio consumado (Giner, 2013).

Recent life events	Women		Men	
	Attempters (N=295)	Suicide (N=45)	Attempters (N=150)	Suicide (N=142)
Conjugal	60,1	42,2	53,7	44,0
Other interpersonal	45,6	46,7	35,6	34,0
Occupational	33,2	22,2	46,3	26,7
Stressful living situation	16,7	28,9	18,1	36,7
Health	26,1	55,6	30,9	62,4
Others	3,8	22,2	2,0	16,0
Is your health situation associated with life events?	93,4	65,9	92,5	74,3

Figura 6. Suicidio y desempleo. Estudio de la evolución del suicidio en Galicia (Fernandez-Navarro, 2016).

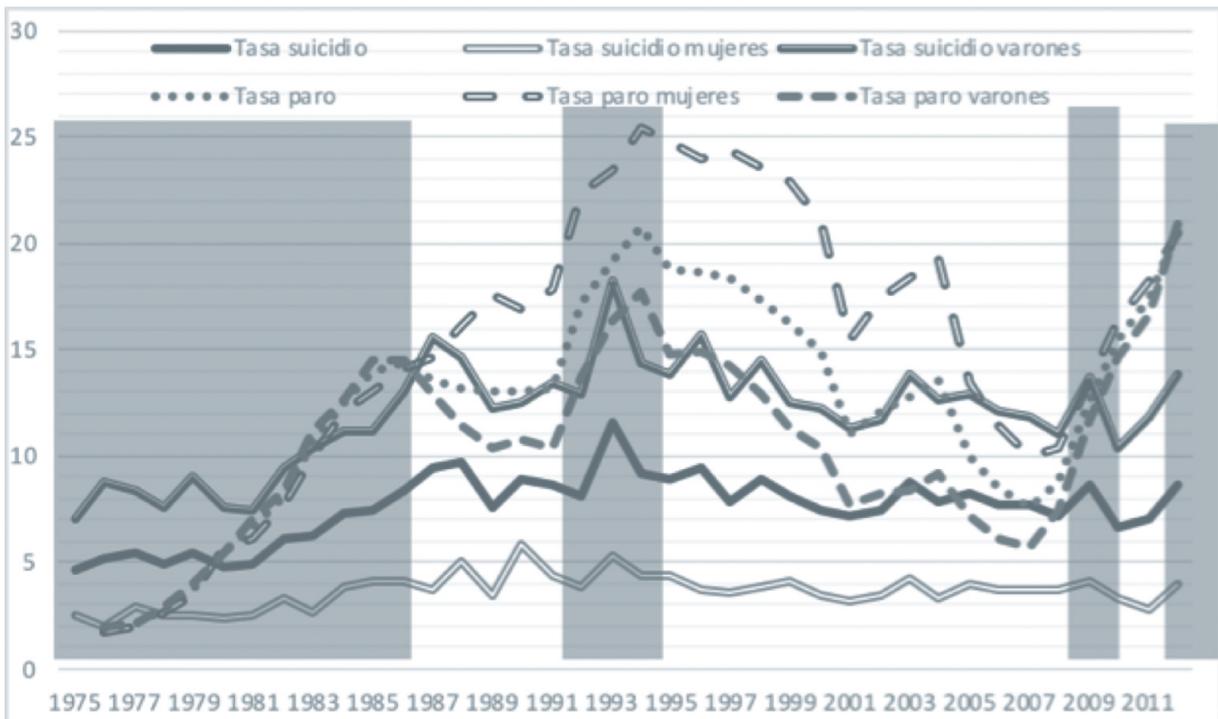
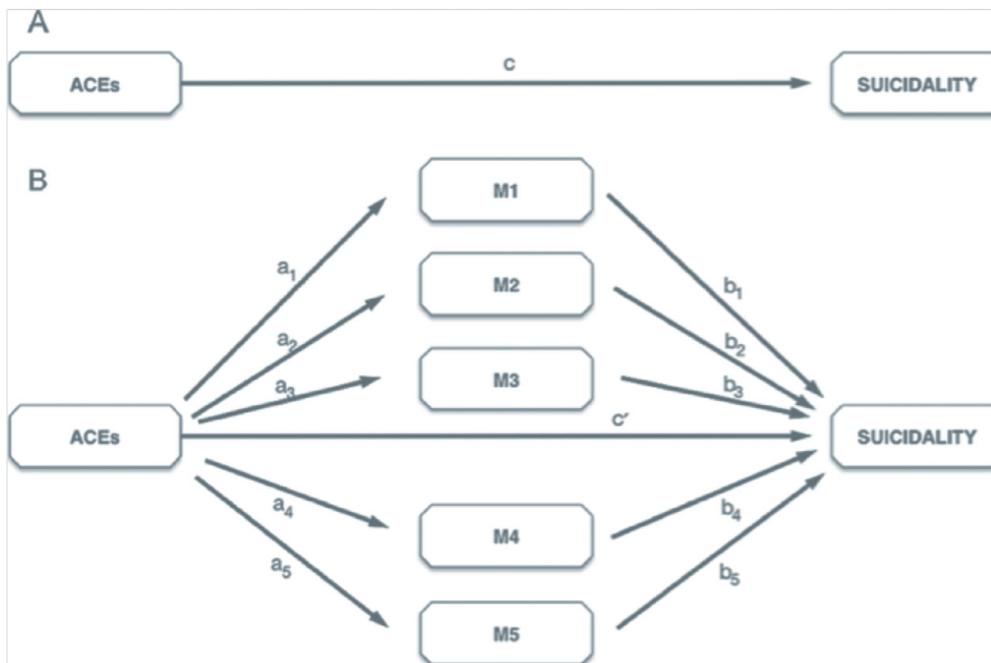


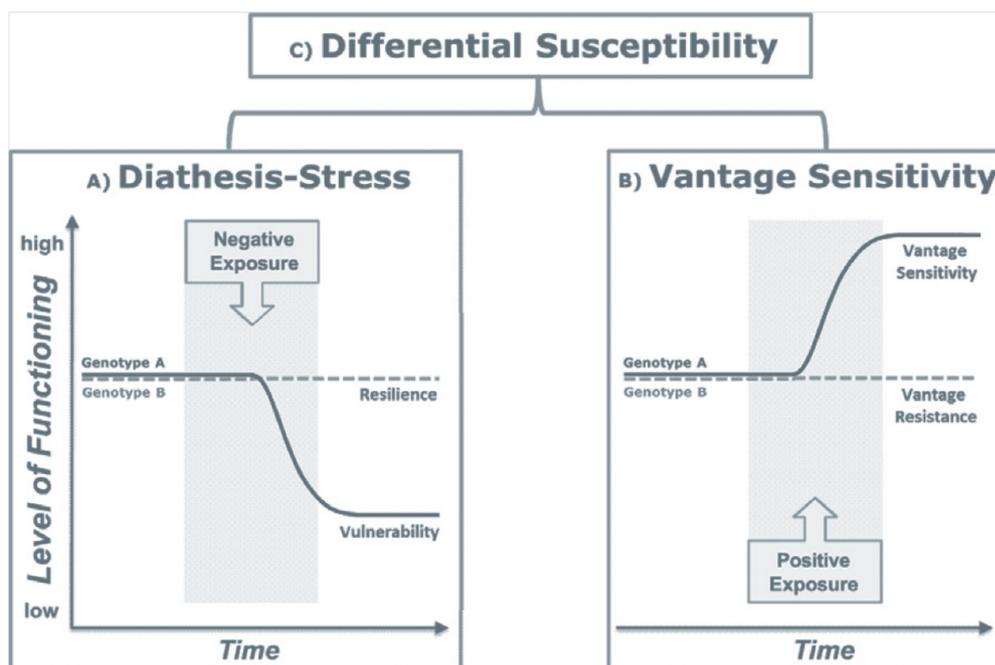
Figura 7. Acontecimientos vitales y suicidio. Posibles mediadores



atención. Hasta el momento se puede aventurar que un marcador genético no implica un destino inexorable, y que las hipótesis (GxE) no han sido suficientemente replicadas.⁸

Hay que tener presente la susceptibilidad y el riesgo de conducta suicida siempre es el resultado del balance entre elementos protectores y favorecedores (**Figura 8**). Por ello, son interesantes los modelos de "strees-diathesis", que hacen referencia al efecto adverso de los acontecimientos vitales sobre individuos genéticamente sensible a ellos y, en otro sen-

Figura 8. Modelos de interacción genética ambiente (GxE).



tido, los modelos de ventaja donde el efecto protector de acontecimientos positivos sobre individuos genéticamente predispuestos a estos factores disminuye el riesgo de suicidio.⁸

Por último, las posibles modificaciones permanentes en la maquinaria de regulación de la expresión genética por interacciones ambientales (epigenética) es un campo muy prometedor, aunque con resultados inciertos hasta el momento.⁹

CONCLUSIONES

En la comprensión de la conducta suicida los acontecimientos vitales son fundamentales. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos en los últimos 50 años por consensuar una nomenclatura, clasificación e instrumentos que permitan valorarlos, todavía no están resueltos estos problemas metodológicos.

Hay datos que establecen que los acontecimientos vitales tienen un efecto que dependen de las características de los pacientes tanto para acentuar el riesgo de conducta suicida como para atenuarlos e incluso proteger. Cuanto más precoz es la interacción con acontecimientos adversos mayor es la huella que estos provocan.

Las interacciones de los acontecimientos vitales con factores personales, sociales, biológicos y genéticos están por dilucidarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet* 2016; 387: 1227–39
2. Cofiño Fernández R. Tú código postal es más importante para tu salud que tu código genético 2013; 45 (3): 127-178. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.02.001
3. Baca-García E et al. Psychosocial stressors may be strongly associated with suicide attempts. 2007; *Stress and Health* 23: 191–198
4. Lopez-Castroman J et al. Suicidal phenotypes associated with family history of suicidal behavior and early traumatic experiences. *Journal of Affective Disorders* 142 (2012) 193–199
5. Galvão PVM et al. Temporal distribution of suicide mortality: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 228 (2018) 132–142
6. Ryttilä-Manninen M et al. Mediators between adverse childhood experiences and suicidality. *Child Abuse & Neglect* 77 (2018) 99–109
7. Blasco-Fontecilla H, et al. An exploratory study of the relationship between diverse life events and specific personality disorders in a sample of suicide attempters. *J Pers Disord.* 2010 Dec;24(6):773-84.
8. Assary E, et al. Gene-environment interaction and psychiatric disorders: Review and future directions. *Semin Cell Dev Biol.* 2018 May;77:133-143.
9. Palumbo S, et al. Genes and Aggressive Behavior: Epigenetic Mechanisms Underlying Individual Susceptibility to Aversive Environments. *Front Behav Neurosci.* 2018 Jun 13;12:117.
10. Buccheri T, Musaad S, Bost KK, Fiese BHand The STRONG Kids Research Team, Development and Assessment of Stressful Life Events Subscales - a Preliminary Analysis, *Journal of Affective Disorders*, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.046>
11. Rabkrin JG, Struening EL. Life events, stress and illness. *Science* 1976; 194: 1013-20

Ilustraciones basadas en:

Tabla 2: Giner L, Blasco-Fontecilla H, Mercedes Perez-Rodriguez M, Garcia-Nieto R, Giner J, Guija JA, Rico A, Barrero E, Luna MA, de Leon J, Oquendo MA, Baca-García E. Personality disorders and health problems distinguish suicide attempters from completers in a direct comparison. *J Affect Disord.* 2013 Nov;151(2):474-83.

Figura 2:

Topol EJ. Individualized medicine From Pre-Womb to Tomb. *Cell.* 2014 Mar 27; 157(1): 241–253. doi: [10.1016/j.cell.2014.02.012]

Kaplan GA, Everson SA, Lynch JW. The contribution of social and behavioral research to an understanding of the distribution of disease: a multilevel approach. In Smedley BD, Syme SL (eds), *Promoting health: intervention strategies from social and behavioral research.* Washington, DC: National Academies Press; 2000.

Figura 6: Navarro-Gómez, N, El suicidio en jóvenes en España: cifras y posibles causas. *Análisis de los últimos datos disponibles.* *Clinica y Salud.* 2017, 28;1; 25-31.

Figura 7: Liu RT, Miller I. Life events and suicidal ideation and behavior: A systematic review 34 (2014) 181–192

Figura 8: Pluess M, Belsky Jay, Vantage Sensitivity: genetic susceptibility to effects of positive experiences, *Genetics of Psychological well-Being*, 2015; 193-210

Psicosis de inicio en la INA. Riesgo suicida en los primeros episodios: intervención precoz

6

J.R. Gutiérrez Casares, F.J. Pino Calderón, B. Martín Morgado, A. Leal Micharet,
D. Núñez Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

En la práctica diaria de la psiquiatría asistencial es bastante frecuente la presencia de adolescentes con síntomas, no muy claros, de lo que podría ser el inicio de una psicosis.

Esta situación requiere una preparación específica a un tipo de aproximación clínica que incluya el uso de la categoría "Estado mental de riesgo" [*At Risk Mental State (ARMS)* de sus siglas en inglés], y el uso de herramientas pronósticas que nos den información sobre la evolución de ese estado mental de riesgo.

El "muestreo teórico" es un método de análisis cualitativo del campo de las ciencias sociales que relaciona las experiencias subjetivas (es decir, las narrativas individuales de los pacientes) con los procesos sociales (es decir, las normas profesionales y las políticas de salud mental de los distintos sistemas sanitarios). Cuando este método fue aplicado a psiquiatras franceses jóvenes para conocer cómo se relacionaban con el manejo precoz de las psicosis, y para conocer qué tipo de herramientas pronósticas utilizaban en la práctica con pacientes adolescentes en estado mental de riesgo,¹ los resultados, de forma general, demostraron, que a pesar de que los participantes eran conscientes de la existencia de programas específicos de intervención precoz, la mayoría de ellos no hacían uso de escalas estandarizadas de valoración. Esta resistencia a su uso se basaba en la presencia de 3 dificultades:

- 1) las lagunas existentes entre la teoría y la práctica;
- 2) las dificultades para realizar un pronóstico exacto o adecuado; y
- 3) la presencia de muchas incertidumbres en relación con los conceptos de juicio clínico, de la adolescencia y de la naturaleza de las psicosis. No obstante, los psiquiatras jóvenes del estudio realizaban múltiples seguimientos mensuales de los pacientes, aunque lo hacían sin utilizar técnicas específicas de valoración del riesgo.

Debemos recordar, que la psicopatología relacionada con el estado mental en riesgo para psicosis, es decir, la sintomatología con los estadios previos a la aparición de la psicosis debe entenderse en un contexto relacionado tanto con la psiquiatría infantil como con las fases iniciales de la vida adulta. Debido a ello debe estudiarse teniendo en cuenta una serie de bases teóricas relacionadas con la "psicopatología evolutiva" de Dante Cicchetti,² con los conceptos de equi- y multi-finalidad, y con los de homo- y hetero-cronía así como con las nuevas concepciones nosológicas y nosotáxicas relacionados con la psiquiatría infantil (CBCL, RDoC y HiTOP).³⁻⁵

ESTADIOS EVOLUTIVOS

Todos los conocimientos específicos que cumplen los criterios de la psiquiatría científica y de la psiquiatría basada en "evidencias" (EBP) deben trasladarse de forma adecuada (psiquiatría traslacional) a la cabecera del paciente, es decir, deben aplicarse a cada paciente dentro de un contexto de psiquiatría asistencial y en base a la realización de una adecuada valoración clínico-terapéutica y de una asistencia individualizada y personalizada.

Las esquizofrenias de inicio precoz (Early-Onset Schizophrenia -EOS ≤ 18 años-) o de inicio muy precoz (Very Early-Onset Schizophrenia -VEOS ≤ 13 años-), se han descrito como trastornos con un peor pronóstico que las esquizofrenias de inicio estándar. La prevalencia de la VEOS no ha sido estudiada adecuadamente, pero se acepta que oscila entre el 1.6-1.9 por 100.000, siendo entre el 2-3 por mil para la EOS.⁶

En general, se acepta que solo un 15,4% de los pacientes con EOS experimenta un resultado, a largo plazo, "bueno" mientras que un 24,5% lo tienen "moderado" y un 60.1% "pobre".⁷⁻⁹

Entre un 11 y un 20% de los individuos con Esquizofrenia son EOS, lo que representa una "minoría bastante significativa".^{10,7} En base a ello podemos decir que la EOS y, en menor grado la VEOS, representan un grupo de paciente lo suficientemente importantes y lo suficientemente específicos como para merecer un enfoque diferente al estándar y centrado en su diferencial evolutivo (**Figura 1**).

Una revisión de la literatura reciente, específicamente focalizada en el periodo alrededor del primer episodio de psicosis y en los periodos de los estados de "*ultra high risk*"/"*clinical high risk*" (UHR/CHR), revela que la comunidad científica, en general, puede estar utilizando un vocabulario con muchas denominaciones y con muchas variaciones para referirse a estos periodos clínicos, por lo que debemos realizar una lectura muy cuidadosa y tener precaución en la aplicación de las definiciones, de los hallazgos y de los resultados descritos.

Hay datos prometedores en la literatura que intenta capturar el (pre)desarrollo de la esquizofrenia, pero todavía requieren replicación y validación,¹¹ tanto en los aspectos conceptuales como en las denominaciones que asignamos a esas situaciones psicopatológicas. En un gradiente temporal podemos decir que estas denominaciones oscilan entre la situación de "At Risk Mental State" (ARMS), pasando por la "Psychotic-Like Experiences" (PLEs), "Early Risk Symptoms/Early Risk Criteria" (ERS), "Early Initial Prodromal State" (EIPS), "Late Initial Prodromal State" (LIPS), "High Risk", "Ultra High Risk" (UHR), "Clinical High Risk" (CHR), "Attenuated Psychotic Symptoms" (APS), "Transient Psychotic Symptoms" (TSP), "Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms" (BLIPS), hasta llegar al "First Episode Psychosis" (FEP).¹²

PSCHOTIC-LIKE EXPERIENCES (PLES) – PSYCHOTIC EXPERIENCES (PES)

Prevalencia

De todas estas conceptualizaciones las más relevantes dentro de la literatura actual son las PLEs (*Psychotic-Like Experiences*), las CHR (*Clinical High Risk*) y los FEP (*First Episode Psychosis*).

Existen individuos de la población general que tienen PLEs, como alucinaciones o ideas deliroides pero que no sufren por el hecho de tenerlas.^{13,14}

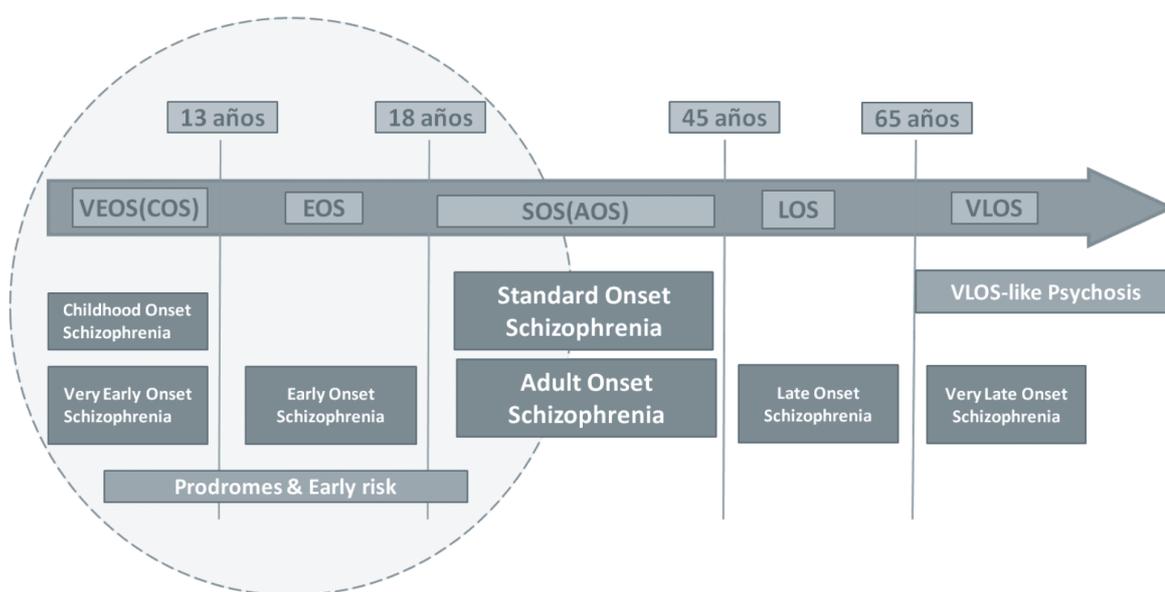
Figura 1. El estudio de las psicosis esquizofrénicas o esquizofreniformes depende mucho del periodo evolutivo en que se encuentra el paciente que las sufre.

Clásicamente se acepta que existe una esquizofrenia de inicio estándar que es típica del inicio de la edad adulta. En edades inferiores se aceptan las formas de Inicio muy precoz (cuando es por debajo de los 13 y de Inicio precoz cuando es entre los 13 y los 18 o 21 años).

En los periodos por encima de la esquizofrenia de inicio estándar están la esquizofrenia de inicio tardío (por encima de los 45 años) o de inicio muy tardío (por encima de los 65 años y no siempre aceptadas por todos los autores)

Estadios evolutivos y Esquizofrenia

VEOS(COS), EOS, SOS(AOS), LOS y VLOS



Modificado de Werry, McClellan y Chard. JAACAP 1991; 30:457 y Howard et al. Am J Psychiatry 2000; 157:172-178

Las investigaciones actuales no exploran adecuadamente el grado de conciencia, ni la habilidad de los adolescentes para describir o pensar sobre las PLEs como experiencias subjetivas y de esa manera describirlas adecuadamente.¹⁵

Además son pocos los estudios que han valorado el grado de simulación o el grado de mala descripción que hacen de ellas.¹⁶

Algunos autores excluyen específicamente a los amigos imaginarios, a las ideas inmaduras, los fantasmas, las alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas y las imágenes eidéticas,¹⁷⁻¹⁹ lo que conllevaría una disminución de la prevalencia de las PLEs y una descripción inadecuada de la realidad clínica. Su frecuencia, pues, depende de los estudios y se ha calculado que oscila en un rango entre 0,6% y 84% en población no clínica.²⁰

La mayoría de los estudios reportan una prevalencia vital del 6% al 8% en niños y adolescentes y del 28% en adultos.²¹⁻²³

En un estudio de adultos con una prevalencia muestral de PLEs del 17,5%, solo el 2,1% de los sujetos tenían un diagnóstico de una verdadera psicosis no-afectiva.²⁴

Con el Prodromal Questionnaire, el 43% de los alumnos de un colegio llegaban al punto de corte. Se reducían al 25% cuando se exploraban clínicamente y solo el 2% sufrían malestar por culpa de las PLEs.²⁵

Un 7,5% de los adolescentes sufren "Psychotic Experiences" (PEs).^{26,27}

PLEs/PEs y Suicidio

La presencia de contenidos relacionados con el suicidio en adolescentes es un tema que ha originado mucha literatura ya que, como es bien sabido, el suicidio es una de las causas de muerte más frecuente en la adolescencia.²⁸ Se ha conceptualizado como un continuum de severidad que oscila entre la presencia de ideación suicida, los planes suicidas, los intentos de suicidio y el suicidio consumado.²⁹ Algunos autores consideran que la conducta y la ideación suicida son fenómenos distintos pero correlacionados.^{30,31}

La ideación suicida es altamente prevalente en adolescentes y suele considerarse como un predictor de futuros intentos de suicidio o de patología psiquiátrica.³¹⁻³³

Debido a todo este acúmulo de información es lógico que nos preocupemos de la presencia de ideas, pensamiento o de conductas suicidas en los pacientes adolescentes que, además, están en una situación de alto riesgo para padecer un primer episodio psicótico.^{34,35}

Una adecuada caracterización y valorización de los intentos de suicidio, puede sernos de gran ayuda para mejorar las estrategias de prevención y de detección precoz de suicidios en adolescentes o en jóvenes tanto con PLEs como sin ellas.³⁶

Aunque se han descrito muchos factores de riesgo para la conducta suicida uno de los más interesantes es su relación con las experiencias psicóticas,^{27,37} tanto en muestras generales de adolescentes, como en aquellos que buscan ayuda en unidades de salud mental especializadas en adolescentes o adultos jóvenes.^{27,38,39}

Un meta-análisis basado en 21 estudios encuentra un riesgo de pensamientos y conductas suicidas (STBs = *suicidal thoughts and behaviors*) 3 veces mayor en la población con PEs.⁴⁰

Estudios prospectivos en muestras escolares informan de una fuerte relación entre las PEs y los intentos de suicidio con un aumento de 11 veces su frecuencia en los siguientes 12 meses.³⁵

Algunos estudios encuentran una relación dosis-respuesta significativa entre el número de PEs y STBs,⁴¹⁻⁴⁴ y se ha llegado a proponer a las PLEs tipo experiencias deliroides como un probable marcador de vulnerabilidad a los pensamientos y conductas suicidas en muestras de pacientes con un amplio margen de edad.⁴² Es necesario resaltar que no todas las PLEs se comportan igual, ya que se ha descrito que las anomalías perceptuales y las ideas persecutorias predicen un riesgo mayor en adultos jóvenes que las experiencias extrañas o bizarras.³⁹ Para algunos autores esto podría ser cierto en poblaciones adolescentes, así como que las distorsiones visuales (PLEs alucinósicas) podrían explicar algún aspecto de las ideaciones suicidas en adolescentes que buscan ayuda por ello (teniendo en cuenta la influencia de otras posibles variables).⁴⁵

Quizás, las PLEs con claras alucinaciones auditivas pueden estar asociadas tanto con cifras más altas de intentos de suicidio,³⁵ como de ideación suicida,²⁷ que también se observó en pacientes adolescentes con ideación suicida⁴⁶ e intentos suicidas.³⁷

Además, se ha documentado que la mayoría de los trastornos mentales están asociados tanto con un aumento de la frecuencia de PEs como de STBs.⁴⁷⁻⁴⁹

Algunas evidencias nos indican que la asociación PEs-STBs puede ser más fuerte en muestras infantiles que en las de adultos.^{35,40}

La asociación PEs-STBs presentan tamaños del efecto muy diferentes cuando se comparan los diferentes estudios al respecto entre sí.^{50,51,40}

En general se ha asumido que la presencia de trastornos mentales aumenta el riesgo de cada uno de los 3 dominios de los STBs: Ideación, Planes e Intentos de suicidio.

Estudios recientes dicen que solo un subgrupo de los individuos que presentan ideación suicida tiene, también, planes o realizan intentos de suicidio en relación con la presencia de PEs.⁵²⁻⁵⁴

La prevalencia vital de la ideación suicida en muestras comunitarias con PEs es de 28,5%; la de los planes suicidas es del 10,8% y la de los intentos es del 10,2%. Aquellos individuos de muestras comunitarias que informan tener 1 o más Pes, tienen el doble de probabilidades de tener un STBs; después de ajustar los resultados por la presencia de antecedentes, o de un trastorno mental OR es de 2,2 para ideación; 2,1 para los planes; y 1,9 para los intentos {Recordar que en el meta-análisis de Honings *et al.* de 2016, los resultados eran de 3,2 (intervalo de confianza del 95% entre 2,3-4,4)}.⁵⁵

Hay una relación dosis respuesta significativa entre el mayor número de PEs y la mayor frecuencia anual de STBs. Esta relación persiste después de ajustar por la presencia de enfermedad mental. Aunque las PEs eran predictores significativos de las STBs en todos los estadios etarios, esta relación era más fuerte en el grupo de 12 años o menos. El riesgo atribuible en la población general (después del ajuste por la presencia de enfermedad psiquiátrica y por antecedentes), de STBs en los individuos con Pes, es de 5,3% para la ideación suicida, del 5,7% para los planes y del 4.8% para los intentos.⁵⁵

A pesar de que las evidencias revelan una relación entre las PLEs y la suicidalidad en sentido amplio (STBs)³⁴, todavía permanecen algunos aspectos controvertidos. Uno de ellos es que la naturaleza de las relaciones entre PLEs y STBs no está adecuadamente definida y no es tan clara como a los psiquiatras asistenciales nos gustaría.⁵⁶

Debido al hecho de que los STBs también se asocian con cualquier patología psiquiátrica (p.e., la suicidalidad es muy alta en el acoso escolar,) se podría pensar que la relación PLEs-STBs es parcialmente artificial^{40,57,58} y que aparezca aún en ausencia de trastornos mentales no psicóticos.^{55,59}

Otras de las críticas a la situación actuales de las relaciones entre PLEs y STBs es, que si se han estudiado bien los distintos tipos de PLEs, puesto que la mayoría de los datos disponibles se centran en las PLES relacionadas con síntomas positivos.^{60,61,44}

En conclusión, en una muestra poblacional de adolescentes (de entre 13-16 años), la presencia de síntomas psicóticos predijo un mayor riesgo de intentos de suicidio durante los siguientes 12 meses.

Entre adolescentes con psicopatología, aquellos que reportaron síntomas psicóticos tienen casi 70 veces más posibilidades de intentos de suicidio agudo comparado con el resto de la población, pero este riesgo no está significativamente incrementado en aquellos que no reportaron síntomas psicóticos.

Una importante implicación clínica de estos hallazgos es la necesidad de un nuevo foco clínico en una cuidadosa valoración de los síntomas psicóticos, tanto atenuados como francos, en pacientes con trastornos no psicóticos; esto debe considerarse como un elemento clave en la valoración del riesgo de suicidio.³⁵

NUEVAS APROXIMACIONES

En este escenario y dado que después de la aplicación de las teorías del caos, de las enseñanzas derivadas del estudio de la complejidad, de la necesidad de tener en cuenta las teorías de la psicopatología evolutiva y de la lógica difusa, así como la de las teorías de las catástrofes, creemos que se necesitan nuevas aproximaciones que sin ser completas en sí mismas, sí son complementarias para explicar la complejidad de la psiquiatría de la adolescencia.

Teoría de Redes

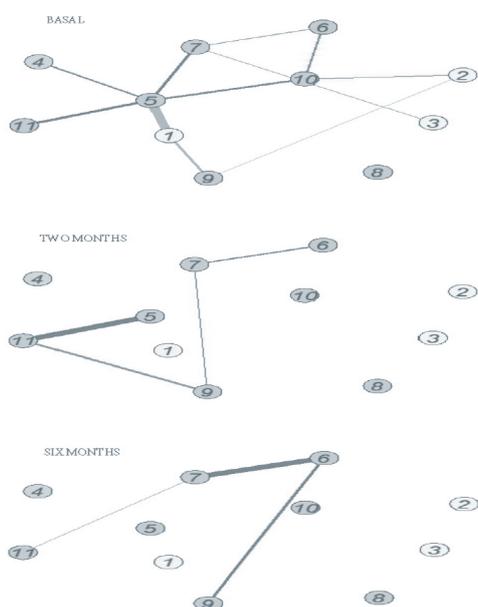
Una de esas aproximaciones es la "**PSYCHOPATHOLOGICAL NETWORK APPROACH**" (que resulta de la aplicación a la Psiquiatría de la "*Network Medicine*" popularizada por Barabási⁶²), y que conceptualiza los trastornos mentales como resultado de la interacción de síntomas que se influyen mutuamente, y no como el resultado de una variable latente común.⁶³ Desde la Teoría de Redes se explicaría la comorbilidad a través de los llamados "Bridge Symptoms" que difuminan los límites de los diagnósticos.⁶⁴ La activación de un síntoma/nodo de manera estable dependería de la activación de los nodos vecinos y vendría dada tras alcanzar el umbral del llamado Tipping Point.

De este modo la psicopatología se entendería como un sistema complejo de subredes sintomáticas, perteneciente a un entramado, extenso y multicapa, donde entran en juego la metabolómica, la genómica y el exposoma.^{65,66}

Este enfoque permite a través de la teoría de grafos valorar, de una manera más visual y representativa, asociaciones entre múltiples síntomas y las influencias recíprocas entre ellos, donde los síntomas son representados como nodos y los enlaces entre ellos serían las asociaciones entre los mismos.

Por ejemplo, Pino *et al.* han llevado a cabo análisis de redes en muestras de adolescentes con trastornos emocionales⁶⁷ (**Figura 2**) [donde estudiaron cómo interaccionaban entre sí diferentes dimensiones psicopatológicas (general, afectiva, ansiosa y alimentaria), siendo la relación más estable a lo largo de 6 meses entre Ansiedad, rasgo y estado], y en una muestra de pacientes adictos a diferentes sustancias⁶⁸ (**Figura 3**) [donde estudiaron la estructura de red de la contaminación sintomática afectiva y por TDAH identificando como síntomas puente: el *Aislamiento Social*, la *Atención Sostenida*, la *Dificultad para proceder tranquilamente* y la *Insatisfacción*]; dicha estructura se ajustaba a las propiedades de las redes libres de escala (*scale free network*) y de mundo pequeño (*small world network*) presentes en la mayoría de los sistemas biológicos.

Figura 2. Estructura de Red de trastornos emocionales en 3 momentos diferentes a los largo de 6 meses en una muestra clínica de 87 adolescentes



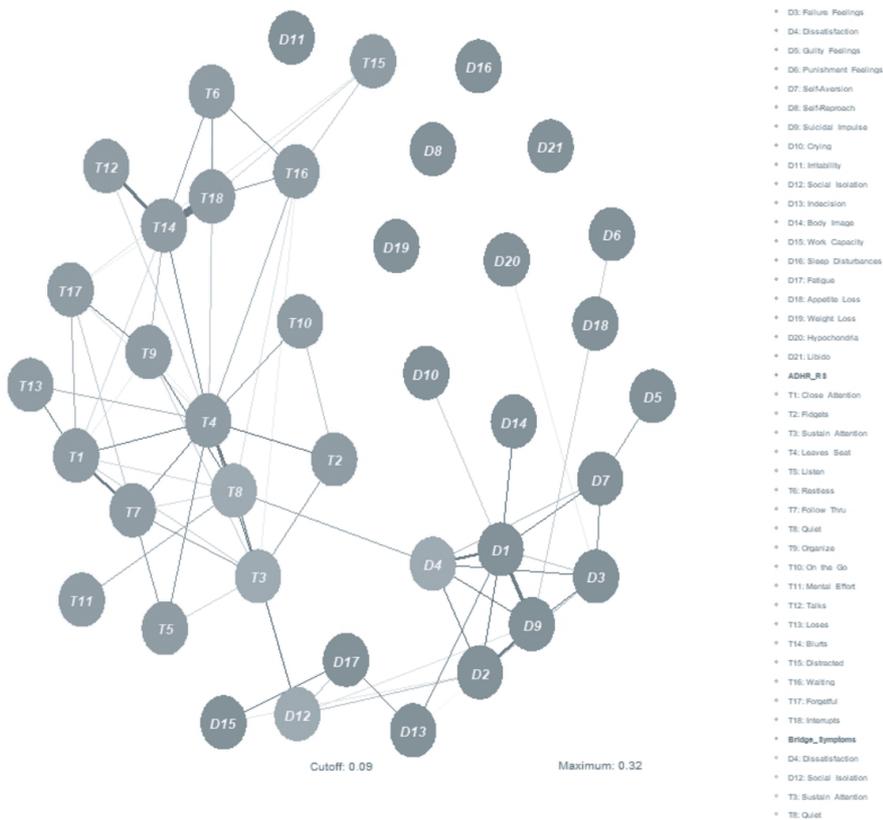
1-Género 2-Status Socio-Económico 3-Edad 4-Nº de Diagnósticos 5-CDI 6-STAI-E 7-STAI-R 8-LEYTON 9-SCARED 10-EAT 11-CESD

Las variables se representan como nodos y las interacciones entre ellas mediante links (positivo verde, negativa roja, gris (relaciones entre variables categóricas), cuánto más intensa es la relación, más ancho es el enlace y más marcado el color.

Pino et al. 23rd World Congress IACAPAP. 2018. Praga

Figura 3. Estructura de Red y "Bridge Symptoms" de la muestra Sym-Com Sample

Fig1/BDI-1A & ADHD-RS Network Structure



Pino et al. XX Congreso Nacional de Psiquiatría. 2017. Barcelona

PEs y Suicidio

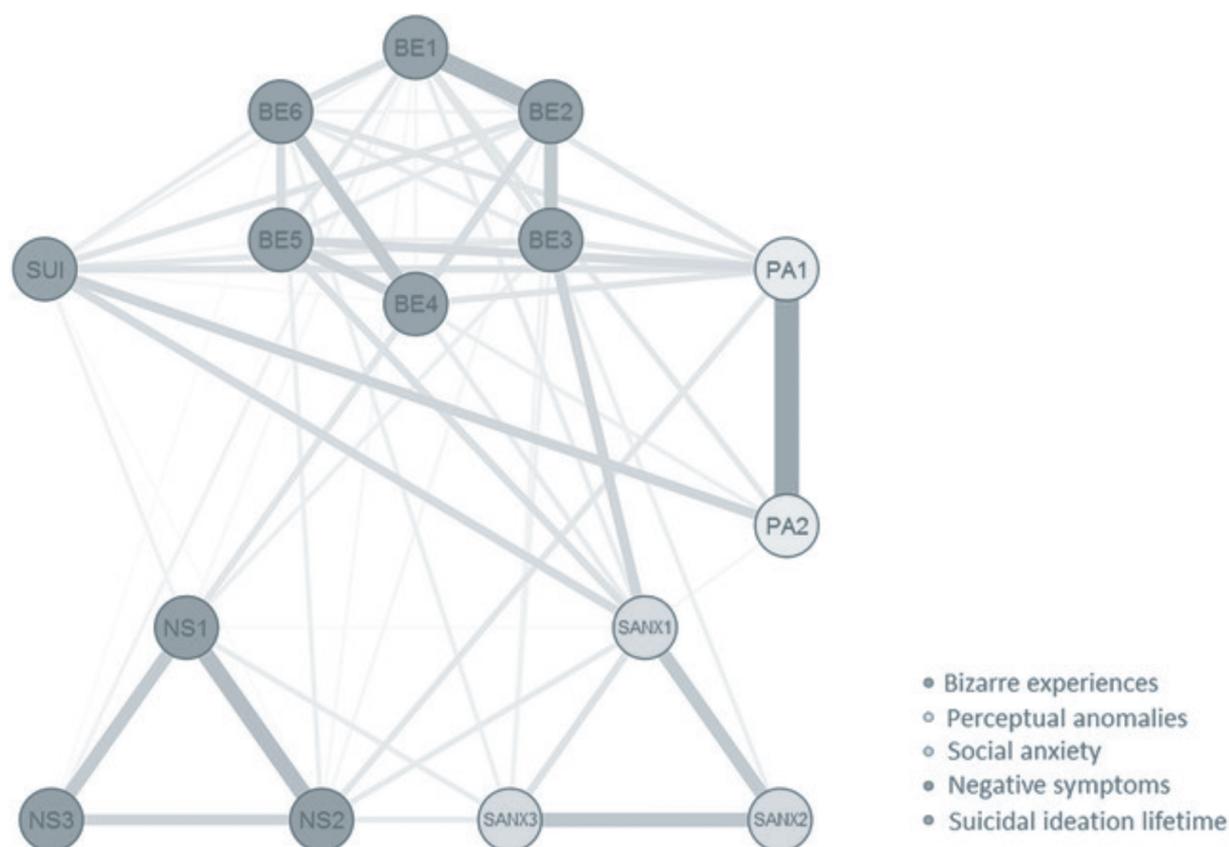
En lo que se refiere a las PEs, Núñez *et al.* realizan un análisis desde la perspectiva de las redes en una muestra de adolescentes en población general que no buscan ayuda clínica, evaluando la interconexión entre diferentes categorías sintomáticas de PEs (síntomas positivos, síntomas negativos, experiencias bizarras, ansiedad social) e Ideación Suicida (*life-time*) (SI)⁶⁹ (Figura 4).

Encontraron que las PE auditivas (PA1), la ideación persecutoria (BE1, BE2) y las dificultades en las interacciones sociales (SANX1) tendrían un rol central en la red, estando la SI diferencialmente conectada a PEs específicas, no estando conectada de forma directa a las PEs negativas; y destacan el papel como puente (Bridge) de los síntomas de ansiedad social (SANX1) con la SI, en la línea de la teoría interpersonal del suicidio,⁷⁰ sugiriendo que su inclusión podría mejorar la valoración y la predicción del riesgo suicida.

CONCLUSIONES

La presencia de pensamientos y conductas suicidas en la edad Infanto-juvenil no es desdénable, y no lo es ni cuando hablados de primeros episodios claros, de situaciones de riesgo alto o ultra-alto para un episodio psicótico ni, tampoco, cuando nos enfrentamos a

Figura 4. Modelo de Red de los ítems de PEs y SI (*life-time*). Reproducido con permiso



Núñez *et al.* *Schizophr Res.* 2018. Article in Press

situaciones clínicas con alta presencia de experiencias psicótiformes. Dada esta situación, una valoración cuidadosa por parte del clínico se hace imprescindible no sólo en los aspectos relacionados con la esfera psicótica sino, también, en la valoración de la presencia actual, o pasada, de ideas y conductas suicidas, así como en la identificación de los posibles factores de riesgo añadidos ya sean clínicos (comorbilidad afectiva, por ejemplo) o sociales.

En el momento actual, existen pocos estudios que profundicen en la asociación primeros episodios y suicidios en edades juveniles y que puedan ayudarnos a ofrecernos establecer pautas específicas y protocolizadas para el desarrollo de métodos de intervención terapéutica. Además, y como paso previo, se hace necesario la homogeneización en la distintas y variadas nomenclatura existentes a la hora de acercarnos al estudio del "continuum" psicótico en la infancia, niñez y adolescencia.

Algunas formas nuevas de enfrentarnos a la psicopatología, tales como la teoría de redes, pueden aportar un enfoque interesante al conocimiento sobre qué elementos son claves en la diseminación de los síntomas y en las relaciones entre los contenidos suicidas y los psicóticos, lo que, seguramente, mejorará nuestra manera de diseñar las distintas medidas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

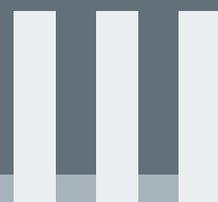
1. Benoit L, Moro MR, Falissard B, Henckes N. Psychosis risk research versus daily prognosis uncertainties: A qualitative study of French youth psychiatrists' attitudes toward predictive practices. van Amelsvoort T, editor. PLOS ONE. 2017;12(7):e0179849. doi: 10.1371/journal.pone.0179849
2. Cicchetti D, Cohen DJ. *Developmental psychopathology*. Volume 1. 2nd ed. Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons; 2006.
3. Cicchetti D, Rogosch FA. Equifinality and multifinality in developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*. 1996;8(04):597–600. doi: 10.1017/S0954579400007318
4. Achenbach TM. *Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile*. Burlington, VT: Dept. of Psychiatry, University of Vermont; 1991.
5. Kotov R, Foti D, Li K, Bromet EJ, Hajcak G, Ruggero CJ. Validating dimensions of psychosis symptomatology: Neural correlates and 20-year outcomes. *Journal of Abnormal Psychology*. 2016;125(8):1103–19. doi: 10.1037/abn0000188
6. McClellan J, Stock S. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013;52(9):976–90. doi: 10.1016/j.jaac.2013.02.008
7. Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen H-C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):150. doi: 10.1186/1471-244X-12-150
8. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton S, McGorry PD, Lambert M. Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophrenia Research*. 2007;95(1–3):1–8. doi: 10.1016/j.schres.2007.06.004
9. Amminger GP, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Alvarez-Jimenez M, Herrman H, et al. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: Findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophrenia Research*. 2011;131(1–3):112–9. doi: 10.1016/j.schres.2011.06.009
10. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI, editors. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
11. Chan V. Schizophrenia and Psychosis. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2017;26(2):341–66. doi: 10.1016/j.chc.2016.12.014
12. Gabriel D, Jakubovski E, Taylor JH, Artukoglu BB, Bloch MH. Predictors of treatment response and drop out in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study. *Psychiatry Research*. 2017;255:248–55. doi: 10.1016/j.psychres.2017.05.038
13. Shevlin M, Murphy J, Dorahy MJ, Adamson G. The distribution of positive psychosis-like symptoms in the population: A latent class analysis of the National Comorbidity Survey. *Schizophrenia Research*. 2007;89(1–3):101–9. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.014
14. Bartels-Velthuis AA, Wigman JTW, Jenner JA, Bruggeman R, van Os J. Course of auditory vocal hallucinations in childhood: 11-year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016;134(1):6–15. doi: 10.1111/acps.12571
15. Nelson B, Yung AR, Bechdolf A, McGorry PD. The Phenomenological Critique and Self-disturbance: Implications for Ultra-High Risk ('Prodrome') Research. *Schizophrenia Bulletin*. 2007;34(2):381–92. doi: 10.1093/schbul/sbm094
16. Sikich L. Diagnosis and Evaluation of Hallucinations and Other Psychotic Symptoms in Children and Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2013;22(4):655–73. doi: 10.1016/j.chc.2013.06.005
17. Schreier HA. Hallucinations in Nonpsychotic Children: More Common Than We Think? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999;38(5):623–5. doi: 10.1097/00004583-199905000-00028
18. McGee R, Williams S, Poulton R. HALLUCINATIONS IN NONPSYCHOTIC CHILDREN. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(1):12–3. doi: 10.1097/00004583-200001000-00006
19. Jardri R, Bartels-Velthuis AA, Debbané M, Jenner JA, Kelleher I, Dauvilliers Y, et al. From Phenomenology to Neurophysiological Understanding of Hallucinations in Children and Adolescents. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;40(Suppl_4):S221–32. doi: 10.1093/schbul/sbu029
20. Johns LC, Kompus K, Connell M, Humpston C, Lincoln TM, Longden E, et al. Auditory Verbal Hallucinations in Persons With and Without a Need for Care. *Schizophr Bull*. 2014;40(Suppl_4):S255–64. doi: 10.1093/schbul/sbu005
21. de Leede-Smith S, Barkus E. A comprehensive review of auditory verbal hallucinations: lifetime prevalence, correlates and mechanisms in healthy and clinical individuals. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:367. doi: 10.3389/fnhum.2013.00367

22. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Andrade L, Benjet C, Bromet EJ, et al. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *Am J Psychiatry*. 2016;173(10):997–1006. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15101293
23. Scott J, Martin G, Bor W, Sawyer M, Clark J, McGrath J. The prevalence and correlates of hallucinations in Australian adolescents: Results from a national survey. *Schizophr Res*. 2009;107(2–3):179–85. doi: 10.1016/j.schres.2008.11.002
24. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res*. 2000;45(1–2):11–20. doi: 10.1016/S0920-9964(99)00224-8
25. Loewy RL, Johnson JK, Cannon TD. Self-report of attenuated psychotic experiences in a college population. *Schizophr Res*. 2007;93(1–3):144–51. doi: 10.1016/j.schres.2007.02.010
26. Ronald A, Sieradzka D, Cardno AG, Haworth CMA, McGuire P, Freeman D. Characterization of Psychotic Experiences in Adolescence Using the Specific Psychotic Experiences Questionnaire: Findings From a Study of 5000 16-Year-Old Twins. *Schizophr Bull*. 2014;40(4):868–77. doi: 10.1093/schbul/sbt106
27. Kelleher I, Cederlöf M, Lichtenstein P. Psychotic experiences as a predictor of the natural course of suicidal ideation: a Swedish cohort study. *World Psychiatry*. 2014;13(2):184–8. doi: 10.1002/wps.20131
28. Wasserman D, Cheng Q, Jiang G-X. Global suicide rates among young people aged 15-19. *World Psychiatry*. 2005 Jun;4(2):114–20.
29. Svetlic J, De Leo D. The hypothesis of a continuum in suicidality: a discussion on its validity and practical implications. *Ment Illn*. 2012;4(2):15. doi: 10.4081/mi.2012.e15
30. Klonsky ED, May AM. The Three-Step Theory (3ST): A New Theory of Suicide Rooted in the "Ideation-to-Action" Framework. *Int J Cognit Ther*. 2015;8(2):114–29. doi: 10.1521/ijct.2015.8.2.114
31. May AM, Klonsky ED. What Distinguishes Suicide Attempters From Suicide Ideators? A Meta-Analysis of Potential Factors. *Clin Psychol*. 2016;23(1):5–20. doi: 10.1111/cpsp.12136
32. Thompson R, Proctor LJ, English DJ, Dubowitz H, Narasimhan S, Everson MD. Suicidal ideation in adolescence: Examining the role of recent adverse experiences. *J Adolesc*. 2012;35(1):175–86. doi: 10.1016/j.adolescence.2011.03.003
33. Czyz EK, King CA. Longitudinal Trajectories of Suicidal Ideation and Subsequent Suicide Attempts Among Adolescent Inpatients. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2015;44(1):181–93. doi: 10.1080/15374416.2013.836454
34. Schimanski ID, Mouat KL, Billingham BL, Linscott RJ. Preliminary evidence that schizophrenia liability at age 15 predicts suicidal ideation two years later. *Schizophr Res*. 2017;181:60–2. doi: 10.1016/j.schres.2016.08.030
35. Kelleher I, Corcoran P, Keeley H, Wigman JTW, Devlin N, Ramsay H, et al. Psychotic Symptoms and Population Risk for Suicide Attempt: A Prospective Cohort Study. *JAMA Psychiat*. 2013;70(9):940. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.140
36. Rueter MA, Holm KE, McGeorge CR, Conger RD. Adolescent Suicidal Ideation Subgroups and their Association with Suicidal Plans and Attempts in Young Adulthood. *Suicide Life Threat Behav*. 2008;38(5):564–75. doi: 10.1521/suli.2008.38.5.564
37. Kelleher I, Connor D, Clarke MC, Devlin N, Harley M, Cannon M. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychol Med*. 2012;42(09):1857–63. doi: 10.1017/S0033291711002960
38. Nishida A, Shimodera S, Sasaki T, Richards M, Hatch SL, Yamasaki S, et al. Risk for suicidal problems in poor-help-seeking adolescents with psychotic-like experiences: Findings from a cross-sectional survey of 16,131 adolescents. *Schizophr Res*. 2014;159(2–3):257–62. doi: 10.1016/j.schres.2014.09.030
39. Capra C, Kavanagh DJ, Hides L, Scott JG. Subtypes of psychotic-like experiences are differentially associated with suicidal ideation, plans and attempts in young adults. *Psychiatry Res*. 2015;228(3):894–8. doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.002
40. Honings S, Drukker M, Groen R, van Os J. Psychotic experiences and risk of self-injurious behaviour in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2016;46(02):237–51. doi: 10.1017/S0033291715001841
41. Koyanagi A, Stickley A, Haro JM. Subclinical psychosis and suicidal behavior in England: Findings from the 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Res*. 2015;168(1–2):62–7. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.041
42. Saha S, Scott JG, Johnston AK, Slade TN, Varghese D, Carter GL, et al. The association between delusional-like experiences and suicidal thoughts and behaviour. *Schizophr Res*. 2011;132(2–3):197–202. doi: 10.1016/j.schres.2011.07.012
43. Nishida A, Sasaki T, Nishimura Y, Tani H, Hara N, Inoue K, et al. Psychotic-like experiences are associated with suicidal feelings and deliberate self-harm behaviors in adolescents aged 12-15 years. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(4):301–7. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01439.x

44. Cederlöf M, Kuja-Halkola R, Larsson H, Sjölander A, Östberg P, Lundström S, et al. A longitudinal study of adolescent psychotic experiences and later development of substance use disorder and suicidal behavior. *Schizophr Res.* 2017;181:13–6. doi: 10.1016/j.schres.2016.08.029
45. Granö N, Salmijärvi L, Karjalainen M, Kallionpää S, Roine M, Taylor P. Early signs of worry: Psychosis risk symptom visual distortions are independently associated with suicidal ideation. *Psychiatry Res.* 2015;225(3):263–7. doi: 10.1016/j.psychres.2014.12.031
46. Fujita J, Takahashi Y, Nishida A, Okumura Y, Ando S, Kawano M, et al. Auditory verbal hallucinations increase the risk for suicide attempts in adolescents with suicidal ideation. *Schizophr Res.* 2015;168(1–2):209–12. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.028
47. Borges G, Nock MK, Haro Abad JM, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, et al. Twelve-Month Prevalence of and Risk Factors for Suicide Attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(12):1617–28. doi: 10.4088/JCP08m04967blu
48. Nock MK, Hwang I, Sampson N, Kessler RC, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-National Analysis of the Associations among Mental Disorders and Suicidal Behavior: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. Jenkins R, editor. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000123. doi: 10.1371/journal.pmed.1000123
49. Borges G, Angst J, Nock MK, Ruscio AM, Kessler RC. Risk factors for the incidence and persistence of suicide-related outcomes: A 10-year follow-up study using the National Comorbidity Surveys. *J Affect Disord.* 2008;105(1–3):25–33. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.036
50. DeVlyder JE, Jahn DR, Doherty T, Wilson CS, Wilcox HC, Schiffman J, et al. Social and psychological contributions to the co-occurrence of sub-threshold psychotic experiences and suicidal behavior. *Soc Psychiatry Psychiat Epidemiol.* 2015;50(12):1819–30. doi: 10.1007/s00127-015-1139-6
51. Martin G, Thomas H, Andrews T, Hasking P, Scott JG. Psychotic experiences and psychological distress predict contemporaneous and future non-suicidal self-injury and suicide attempts in a sample of Australian school-based adolescents. *Psychol Med.* 2015;45(02):429–37. doi: 10.1017/S0033291714001615
52. Kessler RC, Borges G, Walters EE. Prevalence of and Risk Factors for Lifetime Suicide Attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(7):617. doi: 10.1001/archpsyc.56.7.617
53. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry.* 2008;192(02):98–105. doi: 10.1192/bjp.bp.107.040113
54. DeVlyder JE, Lukens EP, Link BG, Lieberman JA. Suicidal Ideation and Suicide Attempts Among Adults With Psychotic Experiences: Data From the Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(3):219. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2663
55. Bromet EJ, Nock MK, Saha S, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. Association Between Psychotic Experiences and Subsequent Suicidal Thoughts and Behaviors: A Cross-National Analysis From the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(11):1136. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2647
56. Sullivan SA, Lewis G, Gunnell D, Cannon M, Mars B, Zammit S. The longitudinal association between psychotic experiences, depression and suicidal behaviour in a population sample of adolescents. *Soc Psychiatry Psychiat Epidemiol.* 2015;50(12):1809–17. doi: 10.1007/s00127-015-1086-2
57. Honings S, Drukker M, van Nierop M, van Winkel R, Wittchen H-U, Lieb R, et al. Psychotic experiences and incident suicidal ideation and behaviour: Disentangling the longitudinal associations from connected psychopathology. *Psychiatry Res.* 2016;245:267–75. doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.002
58. Jahn DR, Bennett ME, Park SG, Gur RE, Horan WP, Kring AM, et al. The interactive effects of negative symptoms and social role functioning on suicide ideation in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;170(2–3):271–7. doi: 10.1016/j.schres.2015.12.011
59. Hielscher E, DeVlyder JE, Saha S, Connell M, Scott JG. Why are psychotic experiences associated with self-injurious thoughts and behaviours? A systematic review and critical appraisal of potential confounding and mediating factors. *Psychol Med.* 2018;48(09):1410–26. doi: 10.1017/S0033291717002677
60. Konings M, Bak M, Hanssen M, van Os J, Krabbendam L. Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(1):55–61. doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00741.x
61. Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med.* 2002;32(02):347–58. doi: 10.1017/S0033291701005141

62. Barabási AL. *Network Medicine — From Obesity to the "Diseasome"*. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jul 26;357(4):404–7. doi: 10.1056/NEJMe078114
63. Borsboom D. *A network theory of mental disorders*. *World Psychiatry*. 2017;16(1):5–13. doi: 10.1002/wps.20375
64. Cramer AOJ, Waldorp LJ, van der Maas HLJ, Borsboom D. *Comorbidity: A network perspective*. *Behavioral and Brain Sciences*. 2010 Jun;33(2–3):137–50. doi: 10.1017/S0140525X09991567
65. Guloksuz S, Pries L-K, van Os J. *Application of network methods for understanding mental disorders: pitfalls and promise*. *Psychological Medicine*. 2017 Dec;47(16):2743–52. doi: 10.1017/S0033291717001350
66. Guloksuz S, van Os J, Rutten BPF. *The Exposome Paradigm and the Complexities of Environmental Research in Psychiatry*. *JAMA Psychiatry*. 2018;Published online June 06. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1211
67. Pino-Calderón FJ, Cano-García G, Martín-Morgado B, Leal-Micharet A, Gutiérrez-Casares JR. *A network view of the interaction's dimensional tendencies along 6 months in a CAP sample with emotional symptomatology*. 2018;Poster submitted to 23rd World Congress of the IACAPAP, Prague, Czech Republic.
68. Pino-Calderón FJ, Zoido-Ramos JM, Martín-Morgado B, Leal-Micharet A, Gutiérrez-Casares JR. *'Bridge Symptoms' between ADHD and MDD from the perspective of Network Analysis in a sample of patients with Substances Use Disorders*. 2017;Poster presented at XX Congreso Nacional de Psiquiatría, Barcelona, Spain. doi: 10.13140/rg.2.2.35938.02240
69. Núñez D, Fresno A, van Borkulo CD, Courtet P, Arias V, Garrido V, et al. *Examining relationships between psychotic experiences and suicidal ideation in adolescents using a network approach*. *Schizophrenia Research*. 2018;Article in Press. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.020
70. Van Orden KA, Witte TK, Cukrowicz KC, Braithwaite SR, Selby EA, Joiner TE. *The interpersonal theory of suicide*. *Psychol Rev*. 2010;117(2):575–600. doi: 10.1037/a0018697

NEUROBIOLOGÍA DE LAS CONDUCTAS SUICIDAS



INTRODUCCIÓN

El suicidio, según la OMS,¹ "es comprendido como un trastorno mental multidimensional, resultado de una interacción compleja de diversos factores; biológicos, genéticos, psicológicos, sociológicos y ambientales". El suicidio, es una de las principales causas de muerte a nivel mundial para todas las edades. Cada año, casi 1 millón de personas mueren por suicidio según la OMS.² Según la "Fundación Salud Mental España para la prevención de los trastornos mentales y el suicidio",³ han fallecido por suicidio 3.569 personas, lo que equivale a 10 personas cada día. El suicidio sigue siendo la principal causa de muerte no natural en España, produciendo el doble de muertes que los accidentes de tráfico, 13 veces más que los homicidios y 80 veces más que la violencia de género. Aunque el mayor número de suicidios en ambos sexos se produce entre los 40 y los 59 años, el riesgo de suicidio aumenta con la edad, sobre todo en varones, que llega a multiplicarse por 7, respecto a las edades más tempranas. Estas cifras no incluyen los intentos de suicidio, que son hasta 20 veces más frecuentes que el suicidio consumado.

El suicidio y las conductas que le rodean constituyen un desorden heterogéneo desde el punto de vista clínico y de la nomenclatura.^{4,5} El término "*parasuicidio*" se originó en Europa y engloba los intentos de suicidio y otras conductas autodestructivas. La ideación suicida se considera como el primer escalón en la vía del suicidio y no es solo un síntoma depresivo, sino que tiene una base neurobiológica.⁶ El intento de suicidio se define como un comportamiento evidente (explícito o implícito) infligido a sí mismo, con intención de morir, pero con un resultado no fatal. Además, existen autolesiones deliberadas contra sí mismo, como envenenamientos intencionados o autolesiones que, independientemente de su motivación, no requieren una intención suicida.⁷ No obstante, La "*International Society for CNS Clinical Trials Methodology (ISCTM)*",⁸ que agrupa a Investigadores, Académicos, organismos administrativos: FDA, EMA NIH, NIMH y representantes de organizaciones de pacientes, señala la necesidad de una nomenclatura estandarizada ya que, de momento, no existe un acuerdo internacional terminológico, especialmente en lo referente al amplio espectro de las conductas suicidas. Esto es muy importante, ya que esta carencia terminológica impide a los investigadores comparar sus grupos de pacientes y valorar la efectividad de sus intervenciones. Además, esta maraña terminológica es una dificultad para trasladar los resultados de las investigaciones al trabajo concreto del clínico, cuando un médico se encuentra con un paciente con conducta suicida.⁸

Es de destacar que el DSM-5, con una gran influencia en el mundo de la psiquiatría, no recoja ningún código para la conducta suicida, pese a ser la emergencia psiquiátrica más prominente en atención primaria. Ello es debido a que el suicidio es percibido más como una complicación médica, que como un trastorno en sí mismo.⁹

Desde el punto de vista neurobiológico, la heterogeneidad se manifiesta, ya sea por la coexistencia de patologías mentales o somáticas, así como por la inexistencia de "biomarcadores" clínicos fiables que se puedan relacionar con el suicidio. Por otra parte, las influencias de fármacos sobre las conductas suicidas, tanto desde el punto de vista inductor como protector, no son fáciles de evaluar mediante estudios clínicos, ya que se necesitarían muestras muy amplias para detectar diferencias significativas entre distintos tratamientos. Además, en los estudios clínicos, suele ser habitual la exclusión de pacientes con alto riesgo suicida. Asimismo, la duración de los estudios clínicos es demasiado corta como para detectar un número suficiente de casos de suicidio.¹⁰

El suicidio generalmente no se produce por una única causa, aunque hasta en el 90% de los casos de suicidio completo existe un cuadro psiquiátrico de base,⁹ como un trastorno afectivo, abuso de sustancias, psicosis o trastornos de la personalidad.¹¹ La Comorbilidad del suicidio con depresión, trastornos de personalidad y ansiedad es muy común.¹² Sin embargo, son muchos los datos existentes que permiten considerar el estudio del comportamiento suicida como una entidad científica "*per se*". Es conocido que la naturaleza de un acto suicida, como el intento de suicidio o suicidio consumado, puede ser influenciado por el sexo, la edad, la disponibilidad de un medio letal, así como por aspectos más específicos, como intentos de suicidio previo. Es de destacar que el intento de suicidio o el suicidio consumado, son comportamientos que tienen muchos aspectos comunes y que, a menudo, se solapan desde una perspectiva clínica. Además, un intento previo de suicidio está entre los predictores más fuertes de suicidio. Sin embargo, la ideación suicida, también denominadas tendencias suicidas, a menudo un importante motivo de hospitalización, es un predictor más débil de suicidio y se distingue de los intentos y de los suicidios consumados.¹⁰

Por otra parte, existen carencias en la investigación sobre el suicidio debido a diferentes factores. En primer lugar, la existencia de tabúes culturales hace que las personas sean reacias a hablar sobre el suicidio y muchas religiones consideran el suicidio como algo deshonroso, que incluso, puede dificultar las ceremonias y lugar de enterramiento. En algunos países el suicidio es ilegal, incluso en la India y Singapur, por ejemplo, el intento de suicidio está castigado con prisión. En zonas de Estados Unidos, el suicidio todavía se considera un delito y puede tener consecuencias financieras para la familia. Además, el suicidio asistido es ilegal en muchos países, entre ellos España. En segundo lugar, los factores desencadenantes del suicidio son complicados, pudiendo existir o no problemas de salud mental, financieros, sociales, culturales y morales. Por otra parte, la fisiopatología del suicidio puede ser difícil de estudiar ya que las tentativas suicidas pueden diferir fisiopatológicamente de los suicidios consumados. Además, la frecuente coexistencia del suicidio con otras enfermedades mentales solapa ambas fisiopatologías. Por todo ello, parece necesario poder estudiar los mecanismos de la conducta suicida, independientemente de cualquier trastorno asociado.⁹

Según Aleman y Denys (2014),⁹ se necesita urgentemente el estudio sistemático de los mecanismos de la conducta suicida, independientemente de cualquier trastorno asociado. En

este sentido, se debe definir el suicidio como un trastorno propio y diferente de la patología comórbida. Para ello, es importante que la psiquiatría asuma la responsabilidad de definir adecuadamente las tendencias suicidas, incorporándolas en los sistemas de clasificación, desarrollando escalas para predecir y evaluar la gravedad y las opciones de tratamiento. Es decir, se debe visualizar a la conducta suicida como un trastorno mental, ya que el tratamiento de la comorbilidad, como por ejemplo la depresión, no siempre es eficaz sobre la conducta suicida.

Además, se debe trabajar en intentar esclarecer las raíces psicológicas y neurobiológicas del suicidio. Sabemos que los correlatos psicológicos más importantes son la ansiedad, la disminución del control de la impulsividad y de la agresividad.¹³ Además, las personas con conducta suicida tienden a reprimir sus emociones y tienen dificultades para identificar sus sentimientos.¹⁴ Asimismo, el suicidio se asocia con la desesperanza, con una alta sensibilidad a la desaprobación social y una reducida capacidad de imaginar eventos futuros positivos.¹⁵

En relación con las raíces neurobiológicas, que no pueden contemplarse como desmarñadas de las psicológicas, es necesario mejorar en las técnicas de neuroimagen y su relación con los componentes cognitivos que parecen estar alterados en estos sujetos.¹⁶

Como aspecto positivo hay que destacar la existencia de fármacos, con un margen terapéutico amplio, con posibilidad de tratar la patología de base psiquiátrica, siempre que se realice un adecuado diagnóstico. Con medidas psicoterapéuticas y un buen control del margen terapéutico del arsenal psicofarmacológico, se puede afirmar que el suicidio es la enfermedad que mejor puede prevenirse. La prevención de los intentos de suicidio y el suicidio a través de procedimientos adecuados de diagnóstico y tratamiento es una medida prioritaria en la práctica psiquiátrica.¹⁴

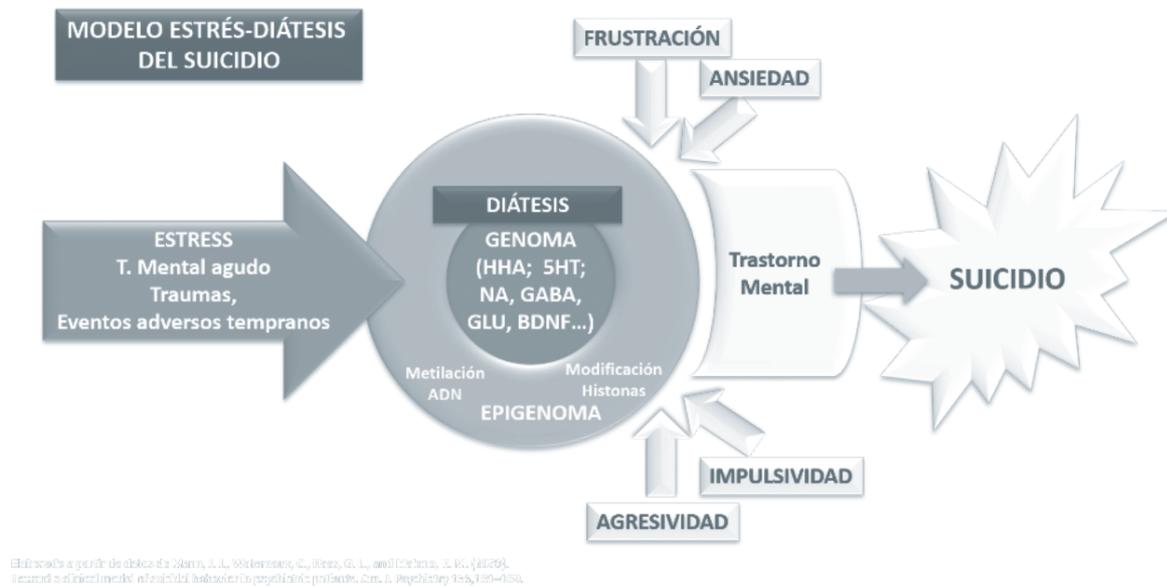
MODELOS PSICOBIOLOGICOS DE CONDUCTAS SUICIDAS

Las conductas suicidas son el resultado de una combinación de factores psicopatológicos que incluyen aspectos genéticos, experiencias vitales tempranas, interacciones familiares, estrés social, enfermedad física y aspectos neurobiológicos. Teniendo en cuenta todos estos dominios se han elaborado múltiples modelos de las conductas suicidas. Clásicamente se reconocen varios modelos teóricos que, como tales modelos, son sometidos a múltiples discusiones. Comentamos brevemente los modelos que han tenido mayor predicamento desde una perspectiva neuropsicobiológica.

Modelo estrés diátesis del suicidio

Uno de los modelos más influyentes fue el propuestos por el grupo de Mann,¹⁸ que aplicó el modelo de estrés diátesis a las conductas suicida (**Figura 1**). Este modelo postula que personas con una cierta vulnerabilidad ("diátesis") a las conductas suicidas, en presencia de factores estresantes ambientales psicosociales ("estrés") o trastornos psiquiátricos, pueden desencadenar un acto suicida real. La diátesis se refiere a la susceptibilidad o vulnerabilidad de cada sujeto a adquirir una enfermedad y depende de la carga genética del sujeto. La diátesis puede verse reflejada en el sujeto por una mayor tendencia a la ideación

Figura 1. Modelo de estrés diátesis del suicidio. (Elaborada a partir de datos de Mann JJ., et al. *Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. Am. J. Psychiatry* 1999;156,181–189).



suicida, una mayor impulsividad, agresividad, conductas de riesgo y, por tanto, por una mayor probabilidad de actuar cuando se presentan pensamientos suicidas.¹⁷ Sobre esta diátesis, pueden presentarse otros factores de riesgo asociados que agravan la conducta suicida, como pueden ser la presencia de trastornos mentales, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, ansiedad, o enfermedades somáticas, como traumatismo craneoencefálico, alcoholismo, abuso de sustancias y tabaquismo, entre otros.¹⁸

Se podría considerar a la diátesis como un “factor de riesgo distal” que cuando se combina con “factores de riesgo proximal”, como el estrés, aumenta el riesgo y puede precipitar el suicidio.¹⁸

Teoría psicológica interpersonal del suicidio

Esta otra teoría postulada por Joiner¹⁹ sobre las conductas suicidas es un modelo de componente más psicológico que propone que el deseo suicida y la capacidad de acometerlo son los principales factores. Según esta teoría el suicidio consumado se producirá si la persona tiene el deseo de suicidarse y la capacidad necesaria de conseguir ese deseo. El deseo suicida requiere la convergencia de dos situaciones, por una parte una sensación de “pertenencia frustrada a un grupo”, por la que el individuo se siente desconectado, piensa que nadie puede relacionarse con él ni comprender su situación y se siente una carga; por otra parte, es necesaria la existencia de una capacidad adquirida para suicidarse, que se consigue con la exposición repetida y la habituación a la autoagresión, que llega a superar el instinto de autoconservación. El deseo suicida caracterizado por la pertenencia frustrada a un grupo son variables cognitivas difíciles de describir en un marco neurobiológico, mientras que la capacidad de suicidio podría explicarse por la suma de factores genéticos, epigenéticos y ambientales, que le acercarían al modelo de estrés diátesis.²⁰

Modelo del suicidio como proceso

Este modelo explica la conducta suicida como un proceso en el que intervienen las características de la personalidad del sujeto y su interacción con el medio ambiente, que le llevan de forma paulatina a un estado de destrucción continuada que va, desde un bajo riesgo suicida hasta un riesgo elevado con desenlace fatal. El proceso es una secuencia progresiva que se iniciaría con la ideación suicida, que puede hacerse crónica, pasando por amenazas, gestos suicidas, estilo de vida arriesgado, plan suicida vago, plan suicida planeado, intento suicida serio y consumación del acto suicida. La secuencia no está determinada de antemano, pero es posible que ocurran manifestaciones previas, con actitudes de escape o búsqueda de riesgos, que aparecen antes del intento suicida o suicidio consumado y que es importante identificarlas para poder evaluar el potencial suicida de cada sujeto y prevenir un desenlace fatal.²¹⁻²²

En estos modelos teóricos neurobiológicos de suicidio existen puntos en común y divergencias. Los factores de riesgo suicida suelen ser puntos en común en estos procesos. Así, existen una serie de factores de riesgo, tales como, intentos previos de suicidio, factores genéticos, sexo, edad, etnia, estado civil, situación económica, etc., que son comunes y que no es posible modificarlos. Sin embargo, otros factores de riesgo, también comunes, pueden ser modificados, como la ansiedad y la depresión, el control de los medios empleados para cometer el suicidio, la interrupción de tratamientos médicos, el aislamiento social y las enfermedades crónicas.²³

Parece lógico pensar que, en estos modelos de suicidio, no se puedan aislar los factores genéticos del individuo, las enfermedades somáticas o mentales que afecten al paciente, independientemente del modelo en el que estén encuadrados.

NEUROBIOLOGÍA DE LA SUICIDALIDAD

Independientemente del modelo de suicidio contemplado, la neurobiología señala una serie de elementos de trascendencia. Son múltiples los datos que avalan una predisposición genética basada en diferentes polimorfismos genéticos, ya sea del sistema serotoninérgico, del eje Hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), sistema noradrenérgico y de las poliaminas, entre otros, que predisponen al individuo a un comportamiento suicida. Además, la presencia de ciertos trastornos psiquiátricos, depresión, ansiedad, psicosis, etc., son factores predisponentes importantes y también tienen una base genética. Estas alteraciones genéticas están en la base de la "diátesis" o vulnerabilidad para la conducta suicida. Además, contribuye a la diátesis las modificaciones epigenéticas que algunos factores del entorno condicionan el epigenoma del individuo. En efecto, diversos estímulos nocivos, producidos sobre todo en la infancia y adolescencia, como el estrés ambiental, eventos traumáticos, abusos infantiles, experiencias dolorosas, desgracias familiares, pueden aumentar la probabilidad de suicidio durante toda la vida. En este sentido, un reciente estudio realizado entre 4.709 militares veteranos norteamericanos, una población que comete un suicidio cada 65 minutos, llegó a la conclusión que los abusos físicos y sexuales en la infancia, junto a los ingresos psiquiátricos y la depresión mayor, fueron los mejores predictores de riesgo suicida ($p < 0,0001$), estando presente en el 83% de los casos de riesgo de suicidio.²⁴ Resultados

similares, en relación con abusos físicos, sexuales y psicológicos infantiles, se han obtenido en un metaanálisis de 7 estudios clínicos, en los que este tipo de abuso se relaciona con intentos de suicidio.²⁵

Tanto la carga genética de cada individuo, que condiciona su vulnerabilidad o diátesis, como la carga epigenética provocada por los factores comentados, como el estrés, van a alterar la expresión génica y por ende la función de células, circuitos y sistemas neuronales y celulares que pueden estar en la base de la suicidalidad.^{20,26}

Aspectos genéticos

La implicación de factores genéticos de riesgo en las conductas suicidas se basa en estudios familiares, gemelares y de adopción. Los estudios familiares indican que los emparentados con suicidas tienen entre 3 y 10 veces más probabilidad de completar un acto suicida que la población general, siendo el riesgo mayor en los familiares varones jóvenes. Los estudios familiares pueden tener una validez limitada al encontrarse los miembros en un entorno ambiental similar.²⁷

En los estudios gemelares, la influencia del medio ambiente está mejor controlada. Las tasas de suicidio son 17 veces más altas en los gemelos homocigóticos que las encontradas en los dicigóticos.²⁸ En otros estudios la heredabilidad puede llegar hasta el 55% para intentos de suicidio y hasta el 20% para el suicidio consumado.^{27,29}

Los estudios de adopción han demostrado que existe hasta seis veces mayor riesgo de conducta suicida en hijos dados en adopción por padres que presentaron conducta suicida, que en hijos adoptados de padres biológicos sin conducta suicida.³⁰ Asimismo, la tasa de intentos de suicidio es más elevada en los familiares biológicos de los adoptados suicidados. La utilidad de estos estudios es que pueden diferenciar componentes etiológicos genéticos de los no genéticos, como son los factores medioambientales.³¹

Un amplio número de estudios sugieren una alta heredabilidad en suicidios consumados que parece depender, en parte, de la presencia de trastornos afectivos y abuso de sustancias, así como de factores que influyen en una agresividad impulsiva. Por tanto, los factores genéticos parecen estar en la base de la vulnerabilidad a la conducta suicida mediante dos elementos: la transmisión de las enfermedades mentales y la predisposición genética a la agresividad, impulsividad y personalidad, que son también genéticamente transmisibles.^{30, 32}

Por lo tanto, en base a los estudios de familias, de gemelos y de adopción se ha observado que la conducta suicida tiene un componente genético. Sin embargo, la definición de un sistema genético específico responsable de la vulnerabilidad para conductas suicidas es muy compleja y en gran parte incompleta. Además, los esfuerzos realizados para identificar mecanismos genéticos y moleculares precisos, implicados en las conductas suicidas, se han visto obstaculizados por la gran heterogeneidad de estas conductas. Algunos estudios se han centrado en la comparación de las víctimas de suicidio con los controles, estudiando uno o varios genes a la vez. Esto condujo a la identificación de factores genéticos predisponentes, tales como las alteraciones en el gen WFS1, responsable del síndrome de Wolfram, que suele cursar con suicidio, o en el gen p75NTR relacionado con el receptor de neurotrofinas. Sin embargo, la implicación monogénica no suele ser habitual y muchos investigadores proponen la implicación de toda una familia de genes, en lugar de genes

individuales, relacionados con el suicidio, tal y como sucede en la patología de otros trastornos psiquiátricos.³³

En general, los estudios genéticos suelen ser de dos tipos: los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y estudios de análisis de genes candidato. Los estudios de Asociación de genoma completo y estudios de expresión de ARNm pueden ayudar a verificar la importancia de las vías bioquímicas y procesos especialmente implicados en la fisiopatología del suicidio. Los estudios del genoma completo proporcionan una poderosa herramienta para el análisis de más de 1 millón polimorfismos de nucleótido único (SNP). Este enfoque se ha aplicado en la identificación de nuevos genes en la investigación del suicidio. Se conocen alrededor de una docena de estudios GWAS originales para probar la asociación con conducta suicida.³⁴ En general, sólo unos pocos de estos estudios presentan datos significativos. Sin embargo, sugieren genes candidatos interesantes que pueden ser analizados en estudios ulteriores, fundamentalmente de caso control.²⁰

Los estudios de genes candidatos han sido predominantes en los estudios genéticos publicados relacionados con las conductas suicidas. En estos estudios de caso-controles, se describe la frecuencia con que un alelo o genotipo específico está presente en los sujetos afectados (casos) y se compara con un grupo de sujetos no afectados (control). Si la presencia de un alelo es mayor en los casos que en los controles, existe asociación y sugiere que el gen en estudio podría estar involucrado en el desarrollo de la conducta suicida. Este tipo de estudio está limitado por la heterogeneidad de la muestra, la estratificación poblacional y la necesidad de reclutar un número de muestra muy grande para poder determinar la asociación. No obstante, con esta metodología se han relacionado genes candidatos para la vulnerabilidad suicida, que se encuentran principalmente en el sistema serotoninérgico, dopaminérgico y relacionados con las neurotrofina, especialmente con la BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*).^{20,35}

Aportaremos los datos que, a nuestro criterio, consideramos más importantes, basándonos fundamentalmente en revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en este campo, teniendo en cuenta que, como sucede con los estudios de genética en otros campos de la psiquiatría, el número de variables es tan elevado y difícil de controlar que hacen que muchos resultados sean inconsistentes o contradictorios. Las diferencias genéticas asociadas con el origen étnico, así como las diferencias de género y la inherente heterogeneidad fenotípica del suicidio, suponen variables difíciles de controlar adecuadamente. De hecho, se recomienda que los intentos de suicidio y los suicidios consumados deben considerarse por separado, como dos fenotipos diferentes. Además, realizar un ajuste por comorbilidades psiquiátricas, tan frecuentes en las conductas suicidas, es necesario.³⁵

Implicación genética del sistema serotoninérgico

Desde hace varias décadas, el sistema serotoninérgico parece tener un papel importante en la fisiopatología de las conductas suicidas, por tanto, no es sorprendente el amplio número de estudios genéticos que han abordado este sistema.

La bibliografía recoge un amplio número de trabajos en los que se señalan numerosos genes que potencialmente pueden ser candidatos de participar en las conductas suicidas. Muchos de estos genes guardan relación con el sistema serotoninérgico. La serotonina

(5HT) posee múltiples efectos fisiológicos debido a su capacidad de actuar sobre una amplia familia de receptores y se han detectado numerosas alteraciones de este sistema relacionadas con las conductas suicidas (Mann *et al.*, 2001). Desde el punto de vista genético, diferentes elementos de este sistema han sido estudiados. Los estudios sobre asociación entre genes de receptores serotoninérgicos, de la triptófano hidroxilasa (TPH), del transportador de la 5HT (5HTT) y de la monoamino oxidasa (MAO) se han relacionado con las conductas suicidas.^{33,36} Comentaremos los estudios más relevantes de los componentes serotoninérgicos.

Triptófano hidroxilasa (TPH)

La TPH es la enzima limitante en la biosíntesis de la 5HT encargada de convertir el triptófano en 5-hidroxitriptofano que posteriormente es descarboxilado a 5HT. Existen dos isoformas de TPH. La TPH2 neuronal se expresa en cerebro y el gen que la codifica se localiza en el cromosoma 11p15.3p14. La TPH1 se expresa principalmente en tejido periférico y el gen codificador se encuentra en el cromosoma 12q15. Este gen de la TPH1, al encontrarse fuera del SNC es de más fácil acceso y por ello fue el primero que se estudió en asociación con la conducta suicida, al igual que en otros numerosos trastornos psiquiátricos.

Los principales polimorfismos estudiados de la TPH1 son el A-6526C, A218C y A779C. En un metaanálisis,³⁷ se encontró una mayor proporción del alelo A del rs1800532 (A218C) en los casos con conducta suicida en comparación con los controles. Otro metaanálisis reciente (5.683 casos y 11.652 controles) confirmó esta asociación.³⁸ Sin embargo, Butenschøn *et al.* (2013)³⁹ no observaron ninguna asociación significativa entre rs1800532 y suicidio consumado, pero relacionaron una menor presencia del alelo A del A218C con un efecto protector significativo en varones menores de 35 años y una tendencia de riesgo en varones mayores de esta edad. En contraste, se observó que este alelo tiene un efecto protector para las mujeres. Estos datos ponen de manifiesto la complejidad de la relación genética con la clínica.

Por otra parte, en el metaanálisis de González-Castro *et al.* (2014)³⁸ se detectó además que el polimorfismo del rs1799913 (A779C) también se asociaba con conductas suicidas.

En un interesante y único estudio de cohorte, realizado en 1.255 sujetos, seguidos longitudinalmente durante más de 22 años, con representación de diferentes edades (desde niños hasta adultos de edad media), en el que se controlaron los factores ambientales (adversidad familiar, abuso sexual infantil y maltrato físico infantil) y otras covariables, como diagnósticos DSM, abuso de sustancias, historia psicopatológica, se analizó su ADN a la edad promedio de 27,3 años. En el Análisis multivariantes, sólo un SNP (TPH1-rs10488683) se asoció de forma estadísticamente significativa con los intentos de suicidio, siendo independiente del género y psicopatología presentada por la muestra.⁴⁰ En conjunto, los estudios genéticos aportan evidencias de asociación de variaciones en el gen TPH1 con tendencias suicidas, en especial en poblaciones caucásicas. La mayoría de estudios reportan una asociación de los polimorfismos A218C y A779C y el suicidio en personas de raza blanca. Sin embargo, también existen estudios discrepantes.^{36,41}

En relación con el gen codificador de la TPH2, varios estudios han examinado las diferencias en las distribuciones de sus genotipos y haplotipos entre las víctimas de suicidio

y controles, encontrando asociación entre algunos SNP y conductas suicidas (Antypa *et al.*, 2013). Sin embargo, otros estudios (4.196 casos y 5.990 controles) encontraron que tres SNP (rs4570625/G-703 T, rs11178997/A-473 T y rs1386494/G19918A) no aportaban resultados estadísticamente significativos, sugiriendo que la TPH2 no tendría un papel importante en la conducta suicida.³⁷ Un estudio de asociación (n= 291 suicidas y 280 controles) tampoco encontró diferencias en el polimorfismo G-703 T del gen de la TPH2 entre los dos grupos.⁴² De igual modo, un estudio realizado en población japonesa no encontró asociación entre 15 SNP comunes y haplotipos del gen TPH2 con la conducta suicida.⁴³ Por tanto, se han investigado diversas variantes genéticas de TPH2, pero no hay ninguna asociación consistente entre una sola variante y suicidio consumado o intento de suicidio. Estas discrepancias podrían deberse a variabilidad étnica y metodológica, siendo los estudios que examinan los haplotipos más consistentes que los que estudian SNP. La falta de replicación es dichos estudios sugiere que las variaciones genéticas del TPH2, pese a ser de asentamiento en neuronas del SNC, guardan menos relación con la conducta suicida que la del TPH1.³⁶

Receptores de serotonina (5HT)

Asimismo, se ha estudiado la implicación de genes codificadores de diversos receptores de 5HT en la conducta suicida.

El gen 5HTR1A se localiza en el brazo corto del cromosoma 5.q11.2-q13 y codifica la síntesis de los receptores 5HT1A. Este receptor se localiza presinápticamente como un autorreceptor controlando la síntesis y liberación de 5HT en la sinapsis. Además, se distribuye y recibe información postsináptica en corteza frontal, amígdala e hipocampo.

En estudios *post-mortem* de suicidas se ha observado un mayor número de receptores 5HT1A en el núcleo del rafe respecto a controles. El estudio pionero de Lemonde *et al.* (2003)⁴⁴ encontró una asociación de las variantes genéticas rs6295 o C1019G con depresión y conductas suicidas. Asimismo, se puso de manifiesto una asociación de un polimorfismo de C1019G en víctimas de suicidio en comparación con los controles. Sin embargo, en este trabajo, este polimorfismo se asoció con un mayor número de eventos estresantes en el subgrupo de las víctimas de suicidio,⁴⁵ algo similar a lo observado por Wasserman *et al.* (2006).⁴⁶ Además, un metaanálisis reciente, que incluyó cuatro estudios con un total de 957 pacientes con conducta suicida y 957 controles, concluyó que no existe evidencia de asociación entre la variante C1019G y suicidio.⁴⁷ Por tanto, la mayoría de estudios son negativos y no encontraron ninguna asociación genética que relacionara al receptor 5HT1A con conductas suicidas.^{32,36}

El Gen 5HTR1B se localiza en el cromosoma 6q13-15, habiéndose encontrado una disminución del número de receptores 5HT1B en la corteza prefrontal en pacientes con conducta suicida. Una variante del promotor A161T sugiere un posible papel en el suicidio, así como en conductas impulsivas con agresividad. Este tipo de conducta podría ser un mediador, directo o indirecto, de la asociación entre factores genéticos y el suicidio.⁴⁸ Posteriormente, se ha encontrado una asociación significativa entre los intentos de suicidio y un polimorfismo (rs6296) del promotor de este receptor.⁴⁹ En una población asiática, se ha encontrado un haplotipo formado por dos variaciones de este gen que se asoció a la

ideación suicida.⁵⁰ Otros estudios han encontrado que el polimorfismo de G861C del gen de receptor 5HT1B no se asoció con víctimas de suicidio en una población japonesa,⁵¹ ni con víctimas germano-eslavas.^{52,53} Estos resultados sugieren que el polimorfismo genético 5HT1B es poco probable que juegue un papel importante en la susceptibilidad a los intentos de suicidio, pareciendo estar más relacionado con la agresividad impulsiva.³⁶

El gen 5HTR2A está localizado en el cromosoma 13q14-q21 presentando algunos polimorfismos, como el A1438G (rs6311), T102C (rs6313) y el C1354T (rs6314) relacionados, no sin discusión, con conductas suicidas. Algunas variantes genéticas del receptor 5HT2A, que se asocian con la conducta suicida, se han encontrado en muestras de corteza prefrontal de cerebros procedentes de víctimas de suicidio.⁵⁴

Existe una posible asociación del polimorfismo C102TC (rs6313) del gen del receptor 5HT2A y la conducta suicida en sujetos alcohólicos. Este polimorfismo no se encuentra en alcohólicos sin tentativas de suicidio.⁵⁵ Asimismo, se ha detectado una asociación significativa entre el alelo C102 en el gen del receptor 5HT2A, particularmente en pacientes deprimidos con ideación suicida.⁵⁶ Sin embargo, un metaanálisis realizado por Li *et al.* (2006),⁵⁷ que incluye un amplio número de estudios y que tiene en cuenta numerosas variables, como la etnia o el género, no detectó ninguna asociación del polimorfismo T102C con conductas suicidas. En un estudio realizado en pacientes españoles, este polimorfismo genético se asoció con el grupo de pacientes suicidas, pero también con los controles psiquiátrico no suicidas, respecto a los controles sanos. Por tanto, este polimorfismo parece ser inespecífico ya que puede asociarse con una susceptibilidad biológica para el comportamiento suicida o para otras patologías psiquiátricas.⁵⁸ Un reciente trabajo realizado en población iraní (192 suicidios vs. 218 controles), detectó que este polimorfismo del gen del receptor 5HT2A puede estar relacionado con una mayor susceptibilidad al suicidio, junto a una mayor cantidad de eventos estresantes y situaciones de pérdida.⁵⁹

Por otra parte, Wrzoseck *et al.*, (2011)⁵⁵ detectaron una asociación significativa entre el polimorfismo A1438G y la conducta suicida. Asimismo, un estudio realizado en nuestro medio, demostró que las frecuencias genotípicas del polimorfismo A1438A, del gen del receptor 5HT2A, guarda una tendencia diferente en los intentos de suicidio impulsivo, en los que el genotipo G/G fue más común (32,9 vs. 15,1%), frente a los planificados, en los que el genotipo A/A se observó con mayor frecuencia (31,5 vs. 17,9%).⁶⁰

Los estudios de asociación familiar constituyen una alternativa, frente a los estudios de asociación de caso control, que tienen la ventaja de reducir los falsos negativos y falsos positivos en poblaciones estratificadas. Un trabajo amplio de cohorte realizado en 660 tríos familiares (dos padres y el individuo con intento de suicidio) confirmó la asociación entre las variantes genéticas (rs6310 y rs6305) del gen del receptor 5HT2A con las tentativas de suicidio.⁶⁰ Una vez más los estudios genéticos sobre el receptor 5HT2A, pese a ser los más prometedores, parecen poco específicos y por tanto inconcluyentes.³⁶

Promotor del gen del 5HTT (SLC6A4)

El 5HTT es fundamental en la regulación de la señalización sináptica serotoninérgica, ya que es el responsable de recaptar la 5HT de la hendidura sináptica. El gen del 5HTT (SLC6A4) está situado en el cromosoma 17 (17q11.2) y tiene un promotor funcional común

(5HTTLPR, rs4795541) con un polimorfismo con un alelo corto (S) y un alelo largo (L). El alelo L es de dos a tres veces más eficiente que el alelo S en la promoción de la transcripción del gen. Otra variación (Lg) en la región del promotor (rs25531) fue asociada a una eficiencia similar a la del alelo S.³⁶

Algunos estudios han reportado una asociación del alelo S con el suicidio, mientras que otros estudios no encontraron ninguna diferencia significativa.³² Un metaanálisis realizado por Li y He (2007), que consta de 39 estudios, sugiere una asociación de este alelo S con la conducta suicida. Asimismo, los resultados de otro metaanálisis³⁵ de estudios aleatorizados, muestra que el alelo menor (S) del promotor del SLC6A4 se asocia con un aumento del riesgo de intento de suicidio ($p=0,001$), pero no se asoció con los suicidios consumados. Un metaanálisis más reciente, incluyendo 2.536 casos y 3.984 controles, también apoya la Asociación del 5HTTLPR con la conducta suicida.⁶² En España, Baca-García *et al.* (2002)⁶³ han encontrado una mayor prevalencia del alelo S en intentos autolíticos en población femenina. Además, varios autores han encontrado una asociación del alelo S con suicidio violentos.^{32, 64}

Sin embargo, existen algunas pruebas contradictorias al considerar al alelo L como factor de riesgo en muestras de suicidas asiáticos,⁶⁵ existiendo además algunos estudios contradictorios,³⁹ por lo que el polimorfismo S/L del SLC6A4 con la conducta suicida no acaba por delimitarse.

En este sentido, es interesante un metaanálisis que incluye los datos más recientes de la literatura, recogidos hasta julio de 2018, que identificaron 45 estudios (N = 15431 individuos) de casos y controles. En el análisis primario, en el que no se tuvo en cuenta ningún tipo de heterogeneidad fenotípica, no se encontró ninguna asociación entre alelos de baja expresión (S+Lg) o genotipos portadores del alelo S y conductas suicidas. Sin embargo, los alelos de baja expresión (S + LG) se asociaron con un mayor riesgo de conducta suicida violenta, en especial con intentos de suicidios, tanto cuando se compararon con sujetos sin conducta suicida como cuando se compararon con suicidios no violentos.⁶⁶

No obstante, pese a algunos datos negativos, existen una serie de trabajos y metaanálisis que asocian el alelo S de 5HTTLPR con el suicidio violento, en especial en población caucásica. Además, parece que este polimorfismo guarda una mayor relación con la agresividad y la impulsividad que, de forma secundaria, se podría relacionar con la conducta suicida. Parece necesario afinar en la definición de fenotipos, evaluando fundamentalmente el grado de violencia, agresividad e impulsividad en las conductas suicidas.^{36,66}

Implicación genética de los sistemas catecolaminérgicos (NA y DA)

Los mecanismos genéticos que afectan al funcionalismo catecolaminérgico, noradrenérgico (NA) y dopaminérgico (DA), han sido menos estudiados que los serotoninérgicos. Se ha propuesto que la impulsividad y la agresión se correlacionan con una disfunción del sistema serotoninérgico, mientras que la desesperanza se correlaciona con una disfunción del sistema noradrenérgico.⁶⁷

Mecanismos dopaminérgicos

El gen DRD2 se encuentra en el cromosoma 11q23.2 y es el responsable de la transcripción del R-D2. Los polimorfismos Taq1A del gen ANKK1 están relacionados con trastornos

del sistema dopaminérgico. El polimorfismo TaqIA se ha asociado con la dependencia a algunas sustancias, aunque hay trabajos que no han podido reproducir esta asociación. El polimorfismo de TaqIB también se asocia con dependencia del alcohol y otras sustancias de abuso.⁶⁸

Suda *et al.* (2009)⁶⁹ llevó a cabo una investigación sobre dos polimorfismos genéticos del gen del R-D2 (TaqIA y -141C Ins/Del), en un grupo de japoneses con intento de suicidio, siendo significativamente más frecuentes ambos alelos en los sujetos con suicidio consumado que en los controles. Estos resultados sugieren que variantes del gen de los R-D2 podrían estar implicadas en la susceptibilidad biológica al suicidio. Datos similares se encontraron en un grupo de alcohólicos alemanes con intentos de suicidio.⁷⁰ Jasiewicz *et al.* (2014)⁶⁸ encontraron una frecuencia significativamente mayor del haplotipo compuesto por el alelo A2 TaqIA (haplotipo T-G-A2), en sujetos con dependencia alcohólica y al menos un intento de suicidio, en comparación con controles sin antecedentes. Los polimorfismos de AKT1 y AKTIP son los genes diana que codifican proteínas clave en la señalización dopaminérgica y serotoninérgica. Se ha podido comprobar que AKT1, pero no AKTIP, mostró una asociación significativa con intentos de suicidio (rs1130214) y con ataques violentos (rs2494746) en pacientes bipolares.⁷¹ La presencia de alcoholismo en estos trabajos dificulta la interpretación de los datos relativos a la genética dopaminérgica en relación con las conductas suicidas.

Mecanismos noradrenérgicos

La implicación de mecanismo noradrenérgicos en el estrés y la presencia de factores estresantes en la conducta suicida es incuestionable. Por ello, se ha estudiado la participación de elementos genéticos relacionados.

La tirosín hidroxilasa (TH) es la enzima limitante en la síntesis de catecolaminas (NA y DA) y se ha postulado que algunas variaciones genéticas pudieran estar relacionada con la conducta suicida. Persson *et al.* (1997)⁷² señalaron que el polimorfismo Val81Met del alelo TH-K3 estaba asociado a intentos de suicidio en caucásicos con trastorno adaptativo ($P = 0,0023$), mientras que habría una tendencia a la baja a una variación del alelo TH-K1 ($P = 0,046$). Según estos autores, las modificaciones de estos alelos pueden condicionar un fenotipo común para diferentes trastornos psiquiátricos que, en cierta medida, aumentarían la vulnerabilidad al suicidio. Sin embargo, se estudió el citado polimorfismo y otros dos SNP del gen de la TH en víctimas de suicidio, respecto a controles, no observándose diferencias significativas entre los dos grupos en los tres polimorfismos estudiados. Estos resultados sugieren que estos polimorfismos funcionales del gen de la TH no están involucrados en una susceptibilidad biológica al suicidio.⁷³

Recientemente, se han estudiado diversas variantes genéticas (SNP: rs11564717, rs11042950, rs2070762, rs689; TCAT: UniSTS:240639) de la TH, en pacientes con esquizofrenia que presentaron conducta de intento de suicidio. Los resultados indican que el SNP rs11564717 y el TCAT(6), así como el haplotipo A-A-A-G, son factores de riesgo del intento de suicidio.⁷⁴ Por tanto, en relación con la participación genética de la TH en la conducta suicida, los datos son escasos y algunos de ellos contradictorios.

El gen del receptor alfa-2A adrenérgico (ADRA2A) se encuentra en los cromosomas 10q24-q26, que es una región que se ha asociado con suicidios consumados, independientemente de la comorbilidad. Un número de variantes genéticas del gen ADRA2A, incluyendo

las variantes genéticas de promotor N251K, se han asociado con el suicidio consumado.⁷⁵ Sin embargo, Martín-Guerrero *et al.*(2006).⁷⁶ no halló ninguna asociación del SNP N251K con la consumación del suicidio. En un estudio de asociación caso control, en población japonesa, se encontró que el SNP C-1291G situado en la región del promotor se asoció significativamente con el suicidio consumado y suicidio violento en mujeres. Sin embargo, este estudio está limitado por no conocerse la patología psiquiátrica de los pacientes y ser una muestra pequeña para poder extraer conclusiones generalizables.⁷⁷

Implicación genética de los mecanismos de metabolización de monoaminas

Los sistemas de metabolización de monoaminas más importantes son la catecol-oximetiltransferasa (COMT) y la monoaminoxidasa (MAO).

Catecol-oxi-metiltransferasa (COMT)

El gen que codifica la COMT se encuentra en la región 22q11.2 del brazo corto del cromosoma 22. Esta enzima se encarga de la metabolización de las catecolaminas (dopamina (DA), adrenalina y noradrenalina (NA)). Este gen presenta varios polimorfismos, siendo el más investigado el rs4680, que se caracteriza por presentar dos posibles alelos o variantes genéticas (Val o Met). El genotipo Val/Val tiene una actividad 40 veces superior que la del genotipo Met/Met. Estas diferencias funcionales entre formas alélicas podrían traducirse en diferentes vulnerabilidades para algunas enfermedades mentales. Un SNP común, Val158Met, ha sido relacionado con las conductas suicidas.⁷⁸ Varios estudios han demostrado asociaciones de los polimorfismos del gen COMT Val/Met con las conductas suicidas,^{79,80} aunque también se han reportado resultados contradictorios.^{81,82}

Un metaanálisis de seis estudios sugirió una asociación del polimorfismo Val158Met de la COMT con conductas suicidas.⁸³ Sin embargo, metaanálisis ulteriores como el de Calati *et al.* (2011),⁸⁴ que incluyó 12 estudios, en los que se incluyeron grupos clínicos y étnicamente homogéneos, no encontraron relación entre polimorfismos de rs4680 y conducta suicida, aunque se asoció con algunos rasgos de personalidad, como enojo e irritabilidad, que también son importantes en la conducta suicida. Recientemente, un metaanálisis, que incluyó 14 estudios de caso control (2353 suicidios y 2593 controles), indica que el polimorfismo COMT 158G/A (COMT Val158Met) no se asoció significativamente con un mayor riesgo de suicidio global, aunque aumentó la susceptibilidad al suicidio en mujeres.⁸⁵

Monoaminoxidasa (MAO)

La MAO es una enzima de la membrana mitocondrial externa que degrada las aminas biógenas, principalmente la NA y la dopamina DA, pero también la 5HT, por desaminación oxidativa. Existen dos isoenzimas conocidas: MAOA y MAOB, localizadas en el cromosoma X en la región p11,23-11,4. La MAOA preferentemente degrada la 5HT y la NA, mientras que la MAOB metaboliza a la DA. Se han identificado y estudiado muchos polimorfismos del gen de la MAOA en relación con una posible asociación con diversos trastornos mentales y patrones de conducta. Los más importantes son el polimorfismo funcional EcoRV y los polimorfismos uVNTR (número variable de repeticiones en tándem) que han sido relacionados con suicidios en distintas circunstancias.³²

En efecto, algunos estudios han asociado el polimorfismo uVNTR de la MAOA con intento de suicidio,⁸⁶ en especial en suicidios violentos. Sin embargo, son más los estudios negativos,

que no mostraron ninguna asociación.⁸⁷ En el metaanálisis de Hung *et al.*(2012),⁶⁵ que incluyó un total de 1452 sujetos con conducta suicida y 1198 controles, no se pudo detectar ninguna diferencia significativa relacionada con la distribución de alelos uVNTR de la MAOA. Sin embargo, no puede descartarse que la presencia de este polimorfismo pueda interactuar con factores ambientales, por ejemplo, maltrato infantil, agravando la impulsividad y una conducta agresiva y violenta que puede facilitar el suicidio.^{32,65} De hecho, algunos polimorfismos de la MAOA han sido asociados con rasgos de personalidad, impulsividad, agresividad, ira, así como con ansiedad, que pueden ser considerados como factores de riesgo de la conducta suicida, pudiendo representar endofenotipos intermedios de estas conductas.⁸⁸

En este sentido, Balestri *et al.*(2017)⁸⁹ investigaron, en población alemana (108 suicidios y 286 controles sanos), la asociación de algunos polimorfismos de la MAOA (rs2064070, rs6323, rs909525) con rasgos de la personalidad, como endofenotipos en las conductas suicidas, concluyendo que algunos SNP de la MAO parecen estar involucrados en la modulación de algunos rasgos de la personalidad, en particular la ansiedad, que guardan relación con las conductas suicidas.

Implicación de Genes de BDNF

Las Neurotrofinas son factores de crecimiento que participan en la regulación de la plasticidad estructural, sináptica y morfológica y en la modulación de las conexiones sinápticas y de la neurotransmisión. El BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) es la neurotrofina más estudiada y la de mayor distribución cerebral. El BDNF se une al receptor TrkB (tropomyosin-related Kinase B) y al receptor pan75 de neurotrofinas. Se ha detectado una disminución de BDNF en las conductas suicidas.⁹⁰

El gen del BDNF está localizado en el cromosoma 11p13 tiene un polimorfismo de nucleótido único (SNP) Val66Met, en el cual hay una sustitución de valina por metionina y se le conoce también como rs6265 o G196A. Este polimorfismo se ha relacionado con varios trastornos neuropsiquiátricos, como la esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar, que a su vez guardan relación con conductas suicidas. Al igual que sucede con polimorfismos genéticos de otros sistemas funcionales, la asociación entre el polimorfismo Val66Met y el comportamiento suicida es incierta, debido a la existencia de estudios contradictorios.⁹¹

El primer metaanálisis realizado para evaluar la relación entre la variante genética del BDNF Val66Met (rs6265, 196G > A) incluyó 12 estudios (3352 casos; 1202 con historia de suicidio), encontrándose que la presencia del alelo Met y los genotipos portadores de Met (8 de los 12 estudios) presentaban una tendencia de riesgo de suicidio (Zai *et al.*, 2012).⁹² Más recientemente se ha realizado un metaanálisis y revisión sistemática, con el objetivo de evaluar la asociación entre el polimorfismo BDNF (Val66Met) y comportamiento suicida. Se incluyeron 23 artículos (4532 casos y 5364 controles). Los resultados sugieren que no existe asociación entre el gen BDNF Val66Met (rs6265) y comportamiento suicida en la población general. Sin embargo, se observan diferencias étnicas según las cuales el polimorfismo del BDNF Val66Met podría aumentar el riesgo de comportamiento suicida en poblaciones asiáticas y caucásicas.⁹¹

Por otra parte, se ha estudiado la posibilidad de **modificaciones genéticas del TRKB**, que es el principal receptor del BDNF, en las conductas suicidas, dada la implicación de este sistema en la depresión mayor. Mientras que las modificaciones genéticas del BDNF

han sido muy estudiadas, no sucede lo mismo con las de su receptor. Dos estudios han investigado los polimorfismos genéticos del TRKB en suicidas consumados obteniéndose datos no concluyentes. El estudio realizado por Ropret *et al.* (2015)⁹³ no encontró ninguna asociación entre 5 SNP del gen del TRKB y suicidios consumados. Sin embargo, Zarrilli *et al.* (2014)⁹⁴ habían encontrado que 2 de los 17 SNP (rs10868235 y rs1867283) estudiados se asociaban con el suicidio. Sin embargo, existen otros estudios, con algunas críticas metodológicas, en los que no se pudo especificar las diferencias entre ideas o intentos de suicidio con modificaciones genéticas de los receptores de BDNF.

Un reciente estudio, realizado en 624 pacientes con depresión mayor, estudió la asociación entre 8 polimorfismos genéticos del TRKB (rs1778933, rs1187352, rs2289658, rs2289657, rs2289656, rs3824519, rs56142442 y rs1439050) con intentos de suicidio recientes. Tan solo un SNP (rs2289656) se asoció con un riesgo 2,2 veces mayor de intentos de suicidios, por lo que los autores señalan que, de confirmarse este resultado, este SNP TRKB podría ser de utilidad para la predicción de intentos de suicidio en pacientes deprimidos.⁹⁵

Implicación genética del eje Hipotálamo hipófiso adrenal (HHA)

Tanto en la depresión como en el suicidio se han postulado la existencia de anomalías en el eje HHA. En la mayoría de pacientes con depresión se ha demostrado una hipercortisolemia, debida a un mecanismo de retroalimentación deficiente, por desensibilización de receptores corticosteroides centrales. Por otra parte, existen pruebas que relacionan la disfunción del eje HHA con tendencias suicidas. Así, los pacientes con depresión unipolar, no respondedores al test de supresión de dexametasona, presentaban más probabilidades de suicidio consumado que los respondedores a este test. Además, los niveles de CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) aumentaron en distintas zonas del SNC y como consecuencia disminuyeron los receptores de CRF en los suicidas con depresión, respecto a los controles.³³

Los estudios de asociación se han centrado principalmente en los genes CRHR1, CRHR2, FKBP5, CRHR, CRHBP y NR3C1. En este sentido, se estudiaron dos polimorfismos del receptor CRH-1 (rs1396862 y rs4792887), observándose un mayor riesgo de suicidio en los individuos portadores del alelo T de rs4782887.⁹⁶ Por otra parte, en una cohorte de 231 pacientes esquizofrénicos, de los cuales 81 habían tenido intentos de suicidio, se encontró una variación genética de los receptores CRH-1, que se relacionó con intentos de suicidio y con una mayor gravedad de la conducta suicida.⁹⁷

Estos datos son confirmados por De la Cruz-Cano (2017),⁹⁸ en una revisión sistemática en la que cumplieron criterios 15 estudios de casos (2526 sujetos con comportamiento suicida) y controles. En este trabajo se encontró una asociación significativa de polimorfismos de los genes FKBP5 y CRHR1, con una alta tasa de intentos de suicidio. El gen FKBP5 tiene una gran trascendencia ya que codifica una proteína que se une al receptor glucocorticoide y lo modula, logrando normalizar la función del eje HHA. Por otra parte, el gen CRHR1 codifica la proteína G acoplada al receptor CRH1 y se localiza en áreas corticales frontales, prosencéfalo, médula oblonga, hipófisis anterior, amígdala y cerebelo. Este receptor, mediante la regulación del funcionamiento del eje HHA, regula la liberación de CRH e indirectamente la de ACTH (Corticotropina) y cortisol, ante situaciones estresantes, por lo parece jugar un papel importante en las conductas suicidas.

Aportación de los estudios de genoma completo (GWAS) a la genética del suicidio

La mayoría de datos comentados anteriormente han sido obtenidos a partir de estudios de asociación de genes candidatos relacionados con las conductas suicidas. Los estudios de asociación de todo el genoma, conocidos como GWAS (del inglés, Genome-Wide Association Studies), examinan todas las mutaciones presentes en el genoma de individuos con un determinado rasgo, en este caso conductas suicidas, y se comparan con los controles sanos. En los GWAS no se requiere una hipótesis previa de asociación entre un gen candidato y una enfermedad.

Hasta el momento, se han realizado algo más de una docena de estudios de genoma completo o GWAS, intentando identificar variantes genéticas asociadas con conductas suicidas. De estos estudios, sólo citaremos los que han relacionado alguna variante genómica con conductas suicidas.³⁴

Perlis *et al.* (2010)⁹⁹ realizaron un estudio GWAS, en un total de casi 3.000 sujetos con depresión mayor y unos 6.000 con trastorno bipolar, de los cuales, el 32,1% presentaron algún intento de suicidio. Los autores encontraron una fuerte asociación de intento de suicidio, en pacientes bipolares, con una variante (rs1466846) situada en una región genética sin identificación. En pacientes con depresión mayor, se observó una fuerte evidencia de asociación entre intento de suicidio y un polimorfismo de nucleótido único en el gen ABI3BP (Tercer miembro de la familia ABI de proteínas de unión). Este gen se sabe que se expresa en el cerebro, así como en otros sistemas orgánicos, pero su función no está bien caracterizada, aunque puede tener efectos en la apoptosis y en la senescencia. Además, el metaanálisis incorporando en este estudio, identificó cuatro regiones adicionales sugerentes de variaciones en el gen que codifica la proteína-quinasa C-epsilon, que han sido previamente implicada en modelos de trastornos del humor y ansiedad. Los resultados de este estudio GWAS sugieren que el riesgo genético para el suicidio, entre los pacientes con trastorno estado de ánimo, es poco probable que sea el resultado de variantes comunes individuales. Sin embargo, el estudio aporta evidencias sugestivas de múltiples loci genéticos relacionados con los intentos suicidas, que requieren más investigación.⁹⁹

Otro estudio GWAS realizado específicamente con dos muestras de pacientes con trastorno bipolar (1200 con intento de suicidio; 1500 bipolares controles), no encontró variaciones importantes en el genoma cuando las muestras se examinaron por separado. Sin embargo, el metaanálisis de las muestras reveló una asociación, en el umbral de la significación, entre intentos de suicidio y una variante (rs300774) situada en una región intergénica (2p25) del cromosoma 2. Los SNP asociados en 2p25 desequilibran el acoplamiento del gen ACP1 (fosfatasa ácida 1), cuya expresión está altamente elevada en pacientes bipolares con suicidio consumado. Es de destacar que la proteína de la ACP1 es una tirosin fosfatasa que interviene en la vía de transducción intraneuronal Wnt. Esta vía está regulada por el litio¹⁰⁰ que, además de ser un regulador del humor, tiene propiedades antisuicida, lo que incrementa la importancia, al menos teórica, de esta variación genética desde el punto de vista clínico.

Más recientemente, Stein *et al.*, (2017)¹⁰¹ llevó a cabo un GWAS, entre militares en activo con intentos de suicidio, en el que se identificó una región cercana al gen de la proteína accesoria

del Receptor 2 de la melanocortina (MRAP2) con varios SNPS (rs17187076) significativos. Este gen se expresa en el cerebro y la corteza suprarrenal y participa en el control neural de la homeostasis energética, lo que pudiera estar relacionado con la susceptibilidad suicida.

El estudio GWAS mas reciente, con resultados valorables, ha sido realizado por Kimbrel *et al.*(2018),³⁴ en una amplia muestra de militares veteranos de los Estados Unidos, entre los que existen datos preocupantes sobre la frecuencia de conducta y muerte suicida. El hallazgo más notable de este estudio fue la asociación entre intentos de suicidio y múltiples SNP en el gen KCNMB2 (Potassium Calcium-Activated Channel Subfamily M Regulatory Beta Subunit 2). Este gen KCNMB2 codifica una subunidad reguladora que produce la inactivación rápida y completa del canal del potasio activado por calcio. Por lo tanto, desempeña un papel clave en la excitabilidad neuronal, se expresa en neuronas piramidales hipocampales y se ha implicado en la esclerosis hipocampal de los ancianos. Es interesante destacar que, trabajos recientes, demuestran que los intentos de suicidio se correlacionan con reducciones significativas en el volumen hipocampal y que el estrés crónico y la depresión reducen la arborización y espinas dendríticas sinápticas, así como las células gliales hipocampales (Serafini *et al.*, 2014).¹⁰² Además, este estudio GWAS apoya el papel potencial del ABI3BP en la patogenia de la conducta suicida, ya que se encontraron numerosas asociaciones entre este gen con ideación e intentos de suicidio.³⁴

Además, se ha realizado un estudio de cohorte de casos de asociación del genoma completo, en población danesa diagnosticada con trastornos mentales graves e individuos de la población general. La muestra consistió en 6024 casos con al menos una incidencia de intento de suicidio y 44.240 controles. Tras el ajuste socio-demográfico, se encontraron asociaciones sugestivas entre los SNP, rs6880062 y rs6880461 e intento de suicidio. Cuando se ajustó por trastornos mentales, se identificaron tres asociaciones significativas en el cromosoma 20: rs4809706, rs4810824 y rs6019297. En el subgrupo de trastornos afectivos se encontraron SNP del gen PDE4B asociados con intentos de suicidio. Los autores de este estudio GWAS, hasta el momento la muestra más grande, destacan la presencia de asociaciones significativas de SNP con intentos de suicidio que apoyan la posibilidad de su transmisión genética. Según los autores, las variaciones genéticas presentes en los intentos de suicidio, no se deben exclusivamente a los posibles trastornos mentales comórbidos.¹⁰³

Los estudios de genoma completo GWAS, relacionados con conductas suicidas, indican que tan solo algunos resultados podrían ser genómicamente significativos. Además, parece necesaria una mayor garantía con la replicación de los resultados. Por otra parte, es necesario destacar que la gran mayoría de los estudios GWAS no fueron diseñados inicialmente para estudiar la conducta suicida, siendo el estudio de estas secundario al de los trastornos psiquiátricos comórbidos. Los estudios GWAS difieren entre sí, a veces de forma importante, en el tamaño de las muestras, en sus diseños, definiciones, diagnósticos psiquiátricos, métodos de análisis y también en las técnicas para el estudio de SNP. Estas y otras diferencias han hecho que, de momento, los hallazgos en el campo de la investigación genética del suicidio no sean todo lo importantes que la gravedad del fenómeno merece.¹⁰⁴ Sin embargo, el potencial de los estudios GWAS es importante, y aunque es necesario un mayor número de estudios, los trabajos más recientes son más rigurosos metodológicamente y podrían ser la semilla de una información cada vez más

adecuada, lo que supondría un nuevo paso en la comprensión de aspectos neurobiológicos de la conducta suicida. De momento, el amplio espectro de datos acumulados parece ser como el "bosque que nos impide ver el árbol". Con el desarrollo de enfoques bioinformáticos más modernos se debe poder desbrozar e individualizar los árboles que nos ayude a comprender mejor los aspectos genéticos y biológicos que rodean a las conductas suicidas. Sin embargo, siendo realistas, tenemos la impresión de que la traducción de los resultados genéticos a la clínica para la gestión y prevención del suicidio parece, de momento, lejana.

ASPECTOS EPIGENÉTICOS

Los mecanismos epigenéticos traducen las influencias del medio ambiente al modificar la expresión genética. La epigenética aporta una visión más dinámica y modificable del genoma, ya que este se encuentra permanentemente regulado por estímulos ambientales, tanto negativos como positivos, como la alimentación, el consumo de drogas, medicamentos, el ejercicio, el aprendizaje, así como por estímulos ambientales psicológicos, traumas infantiles, abusos sexuales, o sociales.

En la actualidad se han identificado dos mecanismos principales de regulación epigenética. Por un lado, la metilación del ADN al añadir grupos metilo al par de bases citosina-guanina en la región promotora del gen que, en la mayoría de los casos, tiene como consecuencia una menor expresión del gen o "silenciamiento génico". Otro mecanismo epigenético importante es la modificación enzimática de las histonas, por diferentes procesos químicos como la acetilación, metilación, ubiquitinación, o fosfoacetilación. Las modificaciones de las histonas facilitan o dificultan el contacto con los factores de transcripción y como consecuencia se modifica la expresión del gen. A modo de ejemplo, la acetilación de histonas activa la función génica al facilitar el contacto con los factores de transcripción, mientras que la desacetilación silencia la actividad genética.¹⁰⁵

Las conductas suicidas son dictadas principalmente por la predisposición genética del individuo, la diátesis, pero puede ser orquestada continuamente por el entorno ambiental, el estrés, que modifica la expresión genética y sus funciones. Así, sabemos que los polimorfismos genéticos funcionales de FKBP5, sometidos al estrés, pueden adquirir marcas epigenéticas de larga duración que pueden cambiar su función genética y la correspondiente transducción proteica. Este cambio epigenético, haría que el gen de la FKBP5 ordenara la fabricación de proteínas anómalas, lo que podría aumentar la vulnerabilidad del individuo ante ideación y conducta suicida. Se ha sugerido que el polimorfismo genético, así como esa marca epigenética de larga duración, están presentes en los fenotipos tanto de los trastornos psiquiátricos como del suicidio.²⁶

Metilación del ADN

La modificación epigenética más estudiada es la metilación del ADN sobre residuos de citosina por la enzima metiltransferasa lo que modifica de forma sustancial la expresión genética. En líneas generales, la metilación del ADN suele tener una correlación negativa con la expresión de los genes, por lo que se considera represivo.

Metilación ADN del sistema gabérgico

La metilación del ADN de genes relacionados con el sistema gabérgico, en cerebro de suicidas, ha puesto de manifiesto que la expresión de las transcripciones del gen DNMT (DNA metiltransferasa) estaban alteradas en varias regiones cerebrales de suicidas, entre las que destacan la corteza prefrontal, amígdala y el núcleo paraventricular del hipotálamo. De hecho, tres sitios "citosina/guanina" estaban hipermetilados en relación con controles, apareciendo, en la corteza frontopolar, aberraciones específicas en la región promotora del gen de la subunidad alfa-1 del receptor GABA-A, que se encontraba sobreexpresada en los pacientes depresivos suicidados. Estas observaciones sugieren que los mecanismos epigenéticos pueden asociarse con deficiencias en la expresión génica de la subunidad alfa-1 del receptor GABA-A en pacientes suicidas con depresión mayor (Poulter *et al.*, 2008).¹⁹¹ Esta alteración de la expresión Gabérgica en la corteza prefrontal podría estar relacionada con la disminución de la capacidad hedónica y toma de decisiones características de las conductas suicidas. Sin embargo, este trabajo parece insuficiente para establecer una relación causal entre la hipermetilación del gen de la subunidad alfa-1 del receptor GABA-A y conductas suicidas.¹⁰⁶

Metilación ADN del sistema de las poliaminas

Las poliaminas son moléculas ubicuas alifáticas que contienen al menos dos grupos amina (NH₂). Entre sus múltiples funciones, se encuentran la regulación genética transcripcional y postranscripcional pudiendo, además, regular la expresión y liberación de neurotransmisores como catecolaminas, glutamato, GABA y óxido nítrico. Las poliaminas también pueden interactuar con canales de membrana e influir en las propiedades eléctricas y en la excitabilidad celular. 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*).¹⁰⁷

Un regulador clave en el catabolismo de las poliaminas es la enzima espermidina/espermina N [1]-acetiltransferasa 1 (SAT1). Estudios en tejido postmortem de individuos suicidas indican una reducción de esta enzima en la corteza cerebral, respecto a los controles (Sequeira *et al.*, 2006).¹⁰⁸ Se cree que la causa de esta desregulación pueda 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, comparados con los individuos control. De hecho, la identificación de un estado de hipometilación en el promotor de AMD1 y ARG2 se correlacionó con la expresión al alza de estos dos genes en suicidios consumados.¹⁰⁹ Además, este estudio proporciona evidencias del papel de la metilación del ADN, como un modulador epigenético capaz de orquestrar los diversos componentes genéticos del sistema de poliamina, en relación con los endofenotipos de las conductas suicidas.¹¹⁰

Además, se ha caracterizado un SNP (rs6526342) en el promotor del gen SAT1 que se encuentra altamente metilado en los suicidios consumados. La alta frecuencia del alelo C de rs6526342, en sujetos con suicidios consumados, señala la posibilidad de que una hipermetilación específica induzca la represión del SAT1 implicándose en la fisiopatología del suicidio.¹¹¹

Estudios "post mortem" han demostrado que el gen SAT1, regulador clave del contenido de poliaminas celulares, encuentra disminuida su expresión en cerebros de víctimas de suicidio en comparación con controles. El litio no modificó la expresión SAT1 en los suicidios consumados, pero aumentó su expresión en los pacientes bipolares con alto y bajo riesgo de suicidio, así como en los controles. Estos datos sugieren que transcripción mediada por el SAT1 está influenciada por el litio, pero su efecto está alterado en los pacientes bipolares que completaron el suicidio. El papel de las poliaminas en el suicidio y probablemente en su prevención, parece importante.¹¹²

Metilación ADN del sistema BDNF y sus receptores

El BDNF parece jugar un papel fundamental en la fisiopatología de la conducta suicida, encontrándose en estos individuos niveles BDNF disminuidos, tanto en cerebro como en plasma. Un estudio realizado con muestras cerebrales postmortem de suicidas (n=44) halló un aumento estadísticamente significativo de la metilación del ADN en zonas específicas del promotor del gen BDNF, en comparación con controles no suicidas (n=33). Es de destacar que esta hipermetilación se traduce por una menor producción de ARNm y por tanto de una menor transcripción funcional proteica. La hipermetilación del promotor del BDNF fue específica, no afectó al resto del genoma y se produjo principalmente en el área de Wernicke. Es destacable que esta área de Wernicke de la corteza prefrontal controla el pensamiento semántico y la toma de decisiones, ambas se encuentran afectadas en la conducta suicida.¹¹³

En otro estudio, realizado en 108 pacientes con depresión mayor y con ideación suicida, tratados con antidepresivos durante 12 semanas, se midió la metilación del promotor del gen del BDNF. En los pacientes con antecedentes de intento suicida, con ideación suicida, conductas suicidas graves y la falta de respuesta al tratamiento, se asoció significativamente con niveles elevados de metilación de promotor del gen BDNF. Los autores señalan que el nivel de metilación podría ser un biomarcador clínico de la respuesta al tratamiento antidepresivo de la ideación suicida.¹¹⁴

La hipótesis epigenética de la hipermetilación del promotor del gen del BDNF, como factor negativo en la conducta suicida, ha sido apoyada por otros estudios. Kim *et al.* (2014)¹¹⁵ estudiaron, durante dos años, un grupo de 732 residentes de la comunidad coreana, mayores de 65 años de edad, de los cuales el 90% no tenía ideas de suicidio al inicio del estudio. Durante este periodo, se determinó que un mayor estado de metilación del BDNF se asoció significativamente con la prevalencia y la incidencia de ideación suicida. Es de destacar que no se encontró ninguna interacción significativa de metilación del resto del genotipo, lo que apoya aún más el papel epigenético. Asimismo, resultados similares de hipermetilación epigenética del BDNF se asociaron con el suicidio en pacientes con cáncer de mama. Se sugiere que la hipermetilación del BDNF podría ser un biomarcador para el suicidio tanto en ancianos como en mujeres con cáncer de mama.¹¹⁶

Por tanto, la identificación del estado de hipermetilación del gen del BDNF por varios grupos de investigadores, lo cual se traduce por un déficit funcional del BDNF como factor neurotrófico, posiblemente se correlaciona con deficiencias funcionales en el procesamiento neurocognitivo y en la toma de decisiones por el cerebro del suicida.¹⁰⁶

Los receptores del BDNF también parecen ser susceptibles de hipermetilación. Los receptores TRKB se encuentran expresados en tres diferentes isoformas, siendo la variante TRKB-FL la que codifica un receptor integral con un dominio de tirosinasa. Además, existen otras dos isoformas truncadas: TRKB.T1 y TRKB.T2, que están desprovistas de tirosinasa funcional, aunque la TRKB.T1 puede liberar calcio intracelular. Ernst *et al.*, (2009)¹¹⁷ detectaron una reducción de la expresión de TrkB.T1, asociada a la hipermetilación de la región del promotor del gen de la TRKB, en la corteza frontal (áreas de Brodman 8 y 9) de suicidios consumados, poniendo en evidencia la importancia que los astrocitos pueden jugar en la conducta suicida. Por su parte, Maussion *et al.*, (2014)¹¹⁸ examinaron, en las mismas áreas de Brodman 8 y 9, las posibles modificaciones epigenéticas por metilación alejadas de la zona del promotor del gen de la TrkB.T1. Sus resultados sugieren que un aumento del micro-ARNm, Hsa-miR-185*, regula, al menos en parte, la disminución de la expresión TrkB-T1 observada en la corteza frontal de individuos con suicidio consumado. Por tanto, la metilación del trkB.T1 ya sea en su promotor o fuera de esta zona puede estar asociada al suicidio consumado, siempre y cuando estos estudios puedan ser replicados en muestras más consistentes.

Metilación ADN del eje HHA

Existen múltiples pruebas de que los eventos adversos acaecidos en las primeras etapas vitales pueden provocar la regulación epigenética de genes implicados en el eje HHA y por tanto, en el sistema del estrés. De hecho, las adversidades tempranas infantiles aumentan el riesgo de suicidio por influir en el desarrollo de la estabilidad emocional, conductual y cognitiva que probablemente sean el resultado de la regulación epigenética del eje HHA. Dentro de estos fenotipos nos encontramos con alta ansiedad, rasgos impulsivos, agresividad y deterioro de la toma de decisiones y resolución de problemas, todos los cuales contribuyen a la diátesis para el suicidio.¹¹⁹

Se ha detectado un aumento, por encima de lo normal, de la metilación del ADN en el gen NR3C1, responsable de la codificación de los receptores de glucocorticoides (RG), en el hipocampo de las víctimas de suicidio, expuestos a eventos adversos precoces.¹²⁰ Además, el complejo SKA2 (Spindle and Kinetochore Associated complex subunit 2), que modula la supresión de cortisol, se ha propuesto como una nueva diana genética y epigenética implicada en la patofisiología de los comportamientos suicidas.¹²¹ Kaminsky *et al.* (2015)¹²² encontraron que la metilación SKA2, interactuando con el abuso infantil, parece mediar la vulnerabilidad a conductas suicidas, así como a padecer trastorno de estrés postraumático, a través de la desregulación del eje HHA en respuesta al estrés.

Por otra parte, se ha detectado una hipermetilación de la proteína de unión a la Hormona liberadora de la corticotropina (CRHBP), de la proteína 51 de unión a FK506 (FKBP5) y del promotor del gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1), en pacientes deprimidos, especialmente en los que presentaban ideas suicidas más graves (Roy *et al.*, 2017).¹⁰⁶ Incluso, existen estudios que indican la existencia de una asociación significativa entre metilación de los genes FKBP5 y CRHR1 y una alta tasa de intentos de suicidio.⁹⁸ Algunos estudios genéticos han informado que la interacción de los genes CRHBP y FKBP5, con los traumas de la infancia, aumenta el riesgo de las conductas suicidas.¹²³

En un reciente trabajo,¹²⁴ realizado en un total de 88 suicidios, se estudió la posible existencia de cambios en la metilación de genes relacionados con el eje HHA, ligados a la gravedad de las tentativas de suicidio. El patrón de metilación del genoma completo se determinó en sangre. Se estudió la posible metilación de genes de la CRH, CRHBP, del receptor CRH-1, CRH-2 y el receptor de glucocorticoides NR3C1, así como de FKBP5. Los resultados indican que, en el grupo total de alto riesgo de suicidio, el estado de metilación de dos pares de base CpG (cg19035496 y cg23409074) del promotor del gen de la CRH se encontraban hipometilados ($p < 0.001$), en comparación con los intentos suicidas más leves. Por el contrario, en la cohorte de adolescentes de alto riesgo de enfermedad mental, se observó una hipermetilación de cg19035496. Este dato podría indicar que la metilación de genes del eje HHA puede comportarse de modo diferente en el cerebro adolescente, que se encuentra aún en fase de maduración. Además, indica que los cambios epigenéticos pueden ser cambiantes a lo largo de la vida.

Un hecho importante de este trabajo es la constatación de una correlación entre los niveles de metilación de cg23409074 y cg19035496 en sangre total y las zonas de SNC estudiadas (Corteza prefrontal, giro temporal superior y cerebelo). El estado de metilación en sangre entera puede reflejar las modificaciones detectadas en ciertas regiones del cerebro.¹²⁴

En general, los factores genéticos y ambientales interactúan y afectan la respuesta del eje HHA del estrés, tanto a nivel genético como neurobiológico y por consiguiente, aumentan la vulnerabilidad del individuo ante las conductas suicidas.

Metilación ADN de células gliales

El estudio de la neurobiología del suicidio estaría muy incompleto si no se abordan los posibles cambios epigenéticos a nivel de astrocitos y oligodendrocitos en zonas de vital importancia como el área frontocortical. La patología glial central es fundamental para empezar a comprender las complejidades moleculares asociadas a la depresión y su vinculación con la conducta suicida. El grupo de Klempan *et al.* (2009)¹²⁵ fueron pioneros en estudiar los genes afectados, en varias áreas corticales, que se relacionaban con la disfunción de los oligodendrocitos en suicidas con depresión. Estos autores detectaron una hiporregulación de un gen denominado QKI, hecho que se asocia con una intensa desmielinización y que se ha relacionado con la esquizofrenia. Estos autores investigaron la posible metilación del promotor del gen QKI en regiones corticales y subcorticales de suicidas con una historia de depresión, al detectar reducciones consistentes en múltiples isoformas de su ARNm. Sin embargo, no se encontró ninguna correlación entre la metilación del ADN del promotor de este gen, por lo que los autores señalan la posibilidad de que el gen QKI pudiera estar bajo la influencia de otros modificadores epigenéticos, como la alteración de histonas, que podrían explicar las anomalías detectadas en las oligodendroglias de los cerebros de suicidas.¹²⁵

Modificaciones postranlacionales de las Histonas

Las modificaciones postranlacionales de las histonas no han sido tan bien estudiadas como la metilación del ADN. Las histonas forman complejos, llamados nucleosomas, alrededor de las hélices del ADN. Los nucleosomas pueden abrir (eucromatina) o condensar (heterocromatina) la configuración cromosómica, lo que se traduce por la potenciación o represión de la transcripción genética, respectivamente, traduciendo las señales extracelu-

lares procedentes del entorno. Las modificaciones de las histonas mejor estudiadas, generalmente en relación con el neurodesarrollo, son la acetilación y la metilación.¹²⁶

En los últimos años, se han producido progresos tecnológicos que permiten la caracterización de marcas epigenéticas en genoma completo, y se están desarrollando nuevas herramientas para visualizar procesos epigenéticos en vivo, como ligandos de tomografía de emisión de positrones (PET), para desmetilasas y desacetilasas de las histonas. Con estas técnicas se abre el acceso al estudio epigenético en el humano y se ha producido una gran cantidad de información científica relacionando el papel de las modificaciones de las histonas en las diversas enfermedades mentales. Sin embargo, todavía se carecen de datos que permitan interpretar su papel en la complejidad de las conductas suicidas.¹²⁶ No obstante, existen algunos datos interesantes de la modificación de histonas en muestras postmortem y células hemáticas de suicidas o de sujetos con conducta suicida.¹⁰⁶

Modificación de histonas de los receptores de neurotrofinas

Ernst *et al.* (2009)¹¹⁷ detectaron, en cerebros postmortem, cambios en la metilación de los residuos de las histonas que relacionaron con posibles modificaciones epigenéticas, caracterizadas por una regulación a la baja de los genes TRKB y TRKB.T1. Estos cambios epigenéticos eran patentes en muestras de cerebro de suicidas con depresión mayor. En conjunto, la metilación de H3K27 dio un resultado represivo de la expresión del gen TRKB.T1 en las mismas áreas del cerebro, lo que indica la participación epigenética represora de la expresión del gen TRKB.T1.

Modificación de histonas del sistema de las poliaminas

Algunos estudios han detectado la metilación de histonas en áreas de Brodmann como elementos clave en la regulación de la expresión de los genes de poliaminas en víctimas de suicidio. Uno de los estudios de este grupo encontró una asociación entre el nivel de metilación H3K4 y riesgo de suicidio. La modificación de esta histona es necesaria para inducir transcripcionalmente la expresión OAZ1, fundamental para la biosíntesis de poliaminas, que se encuentran reguladas al alza en el cerebro de suicidas. En este estudio se pone en evidencia que la biosíntesis de poliaminas puede encontrarse deteriorada por mecanismos epigenéticos en el cerebro de suicidas.¹¹¹

Los datos señalados indican la necesidad de integrar a la regulación epigenética de las histonas en la compleja neurobiología de las conductas suicidas. Los estudios de modificación de histonas realizados en el genoma completo podrán ayudar a interpretar su participación epigenética como causa subyacente del suicidio. Además, podrán contribuir a diseñar estrategias eficaces de diagnóstico para la prevención de este grave trastorno mental.¹⁰⁶

Modificación de histonas de la familia de las conexinas

Las conexinas, también llamadas proteínas de enlace gap, son una familia de proteínas cuya función es establecer puentes de comunicación entre las células. Los canales de conexinas están ampliamente distribuidos por todos los tejidos y órganos y su papel resulta esencial para el funcionamiento de nuestro organismo. La familia de genes de las conexinas incluye los CX30 y CX43, que se encuentran muy deteriorados en corteza prefrontal de sujetos deprimidos, como un elemento más de una red de astrocitos que ha fracasado

en la construcción de canales de unión para que las conexiones interastrocíticas sean las adecuadas.¹²⁷

Nagy *et al.*, (2016),¹²⁸ encontraron una regulación a la baja de genes CX30 y CX43, en corteza prefrontal de cerebro de suicidas, que se relacionaba a un cambio epigenético inducido por la represión de la expresión génica CX por una modificación de la H3K9 hipermetilada. Esta modificación específica de la histona de los genes de la conexina es una prueba más de la existencia de cambios epigenéticos alternativos a la metilación del ADN.

CONTRIBUCIÓN DE LA GENÉTICA Y LA EPIGENÉTICA A LA NEUROBIOLOGÍA DE LAS CONDUCTAS SUICIDAS

Aunque no parecen existir dudas sobre la heredabilidad de las conductas suicidas, los estudios de asociación genética no han podido identificar marcadores específicos que contribuyan de forma concluyente a esta responsabilidad genética. Con toda probabilidad, existen factores de vulnerabilidad que están inscritos en el código genético. Sin embargo, la asociación entre genética y suicidio es complicada. La genética es sólo uno de muchos factores que pueden aumentar el riesgo de suicidio de un individuo, pero también presenta claras influencias en muchas condiciones psiquiátricas. Algunos estudios relacionan genes específicos con un mayor riesgo de suicidio, sin embargo, es más probable que una amplia gama de genes se encuentre en la base de la neurobiología de estas conductas autolíticas.

Para complicar aún más las cosas, entra en juego la epigenética que, influenciada por factores del ambiente, tanto negativos, como el estrés, abusos físicos, adversidades infantiles, como positivos, terapia biopsicosocial, pueden modificar la expresión genética y contribuir a la fisiopatología autolítica. De hecho, revisados conjuntamente los estudios comentados previamente sugieren que, la metilación del ADN y otras modificaciones epigenéticas, parece tener una implicación funcional en la desregulación de múltiples vías celulares, en áreas del cerebro involucradas principalmente en funciones vegetativas y neurocognitivas. Estas anomalías pueden dar lugar a una disfunción del procesamiento de la información y eventualmente contribuir a la capacidad del individuo para adoptar conductas suicidas.¹²⁹ Sin embargo, es importante tener en cuenta que vulnerabilidad no es sinónimo de inevitabilidad, por lo que un aumento del riesgo de suicidio no predice de forma inevitable el suicidio.

Pese a que la complejidad genética y epigenética del suicidio es evidente, los avances en este campo son cada vez mayores y apunta a una mejor comprensión de los genes implicados, de su interacción con factores genéticos y no genéticos. lo que nos hace algo más optimistas en el desarrollo de técnicas más eficaces para la detección, prevención y manejo de las conductas suicidas.

PROTEOMICA Y CONDUCTAS SUICIDAS

El proteoma se define como una entidad que engloba a todas las proteínas de una célula, de un tejido o de un organismo, en un momento determinado, bajo condiciones muy bien definidas. El proteoma es altamente dinámico y variable, es decir, fácilmente influenciado por cambios en procesos intra y extracelulares. El análisis del proteoma puede ayudar a identificar nuevas proteínas o modificaciones de las mismas asociadas al suicidio. Además,

el proteoma puede detectar los cambios provocados por la gran variedad de factores implicados en la fisiopatología del suicidio, de forma más dinámica que el genoma, que es más estable. Es importante tener en cuenta que, para entender los procesos moleculares en los trastornos neuropsiquiátricos, no podemos limitarnos tan solo al ADN y al ARNm, sino que es necesario desentrañar la compleja interacción de redes y vías de transducción de señales que se producen en el SNC. En este sentido, cada gen determina la producción de una multitud de productos génicos, fundamentalmente proteínas, que son responsables de la funcionalidad de vías y circuitos neuronales. La proteómica, mediante la espectrometría de masa de alto rendimiento, identifica la expresión de proteínas, las modificaciones postranscripcionales y las interacciones entre distintas proteínas,¹³⁰ lo cual puede ser de gran interés para determinar cómo se cumplen las ordenes generadas por el genoma en condiciones basales y ante diferentes estímulos.³³

La proteómica ha sido poco explorada en el suicidio, pero existen algunos estudios de interés. Schlicht *et al.* (2007)¹³¹ estudiaron los patrones de proteínas en los tejidos de corteza prefrontal y encontraron tres proteínas que estaban presentes exclusivamente en el grupo suicida. La GFAP (proteína ácida fosforilada fibrilar glial) que es un componente de los filamentos gliales específicos de los astrocitos y se encuentra regulada al alza en la gliosis reactiva y en varias enfermedades neurodegenerativas. Además, la forma fosforilada de la GFAP se ha implicado en la fisiopatología de varios trastornos psiquiátricos.¹³² Además, se halló la enzima antioxidante manganeso superoxidasa dismutasa (SOD2), que podría encontrarse elevada en corteza prefrontal de suicidas, como un mecanismo compensatorio por las condiciones de estrés oxidativo elevado presente en diferentes trastornos psiquiátricos.¹³³ La tercera proteína que se encuentra presente sólo en víctimas de suicidio es la CRYAB (α crystallin chain B), perteneciente a las proteínas sHsp (proteins small heat shock protein) que tiene como función proteger los filamentos intermedios, como la GFAP de los astrocitos, contra la agregación y la inactivación. La expresión de estas tres proteínas en corteza prefrontal de víctimas de suicidio podría indicar una posible relación entre la función glial y la conducta suicida.

Se ha podido demostrar, en animales de experimentación, la existencia de astrocitos sensibles a la serotonina y cuando esta desaparece se produce una regulación al alza de la GFAP.¹³⁴ Una vez más, la implicación serotoninérgica en el suicidio se pone de manifiesto.³³

Por otra parte, Brunner *et al.* (2005)¹³⁵ realiza un análisis proteómico en LCR de pacientes depresivos con y sin antecedentes de intento de suicidio encontrando una proteína (pM = 33 kD) tan solo en los individuos con intentos de suicidio. Estos pioneros resultados de proteómica podrían ser un prometedor método de cribado para la detección de nuevas proteínas y, por ende, nuevos genes candidatos en la investigación neurobiológica del suicidio.

NEUROIMAGEN DEL CEREBRO SUICIDA

Para comprender la neurobiología de las conductas suicidas, la neuroanatomía cerebral de los individuos que las padecen es un requisito ineludible. Las técnicas de neuroimagen permiten la investigación de marcadores estructurales y funcionales del cerebro en vivo y son herramientas prometedoras en la investigación de los trastornos mentales en

general y de las conductas suicidas en particular. Existen varios estudios publicados, pero incluso los más recientes, nos muestran más sombras que luces ya que muchos de ellos no están exentos de polémica. En efecto, las posibilidades de sacar conclusiones válidas de los estudios de imagen cerebral chocan con varias dificultades de importancia. Así, las diferencias metodológicas en la realización de los diseños de los estudios (retrospectivo, prospectivos de cohorte y casos controles), hacen que la realización de un metaanálisis sea poco informativo e incluso inviable. Además, otra limitación importante es la definición de riesgo de suicidio y los métodos utilizados para evaluar las tendencias suicidas; por ejemplo, cuestionarios o entrevistas estructuradas, que no están estandarizadas y tienen una alta variabilidad entre los distintos estudios publicados. Por otra parte, algunos estudios incluyen también pacientes con conductas autolesivas, en las que no hay ninguna intención de suicidarse. Además, los suicidios consumados no son compatibles con las técnicas de neuroimagen. Una importante barrera es la que supone la casi constante presencia de otras patologías mentales comórbidas que, de forma parecida a lo comentado en el apartado de genética, pueden nublar los diagnósticos y se solapan con las conductas suicidas.¹³⁶

Por otra parte, la mayoría de estudios de neuroimagen se han centrado en pacientes con otras patologías mentales, especialmente trastornos afectivos, pero existen muy pocos estudios en pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT), con abuso de sustancias, con trastornos de la conducta alimentaria o ansiedad, todos ellos elementos de riesgo de suicidio. Además, la presencia casi constante de un trastorno psiquiátrico comórbido dificulta la asignación de las modificaciones de la neuroimagen a la conducta suicida, en especial si no existe un grupo control con idéntica patología mental, pero sin conducta autolítica.^{136,137} No obstante, los avances técnicos de la neuroimagen son muy prometedores y pueden aportar datos que ayuden a acercarnos a la comprensión de las conductas suicidas.

Aspectos estructurales relacionados con conducta suicida

Hay que destacar que la mayoría de los estudios estructurales realizados con técnicas de neuroimagen en conductas suicidas, sean llevado a cabo, en la mayoría de casos, en pacientes con otros trastornos mentales comórbidos. Además, en muchos de estos estudios la patología comórbida fue el objetivo primario y la suicida un objetivo secundario. En este sentido, los primeros estudios de resonancia magnética estructural realizados en pacientes con depresión y conducta suicida mostraron resultados prometedores, revelando disminución del volumen de materia gris en la corteza orbitofrontal y un mayor volumen en la amígdala de pacientes suicidas, en comparación con los controles y pacientes no suicidas.¹³⁸ Posteriormente, se han publicado varias revisiones de neuroimagen y conducta suicida que indican posibles asociaciones entre el suicidio y modificaciones regionales a nivel orbitofrontal y corteza cingulada. Sin embargo, estos patrones neuroanatómicos no son constantes y existe mucha confusión cuando se contempla la patología mental comórbida, por otra parte muy frecuente, en individuos con conducta suicida.¹³⁹

En este sentido, tiene interés una revisión general y actualizada de la literatura sobre posibles marcadores de neuroimagen, en pacientes con diversos trastornos mentales asociados a conductas suicidas.¹³⁷ Para esta revisión fueron seleccionados treinta y tres artículos ori-

ginales, de los cuales 17 presentaban el diagnóstico de depresión mayor y el resto presentaban esquizofrenia (5), trastorno bipolar (6), trastorno límite de la personalidad (3) y otros trastornos (2). Cuatro de los 17 estudios en depresión, mostraron una hiperintensidad de la materia blanca, asociada significativamente a una mayor prevalencia de intentos de suicidio previos. Sin embargo, este tipo de lesiones son poco específicas y se han relacionado con el envejecimiento y la demencia. Tampoco está claro que la hiperintensidad de la materia blanca preceda o sea una consecuencia de las tentativas suicidas. No obstante, estas lesiones estaban también presentes en muestras de adultos jóvenes y en pacientes bipolares, lo que sugiere que la asociación hiperintensidad sustancia blanca y tentativas suicidas podría ser significativa. Además, en dos de los 17 estudios, de pacientes deprimidos con conducta suicida, se encontró una disminución significativa del volumen hipocampal derecho.

Por otra parte, el meta-análisis ENIGMA-MDD (1.700 casos y 7.200 controles) encontró reducciones del volumen hipocampal en pacientes depresivos en comparación con controles sanos, aunque actualmente no es posible establecer si estas diferencias existen entre pacientes con y sin tendencias suicidas.¹⁴⁰ Otros tres estudios detectaron una reducción del grosor cortical en regiones frontoparietales e ínsula del hemisferio izquierdo, aunque otros tres estudios no fueron capaces de replicar estos resultados, debido probablemente a diferencias metodológicas.¹³⁷ La presencia de un adelgazamiento cortical, en las áreas orbitofrontal rostral, media y caudal, de cerebros postmortem de pacientes fallecidos por suicidio, parece estar relacionado histológicamente con un número y tamaño reducido de neuronas, así como con una disminución de la densidad glial.¹⁴¹

La falta de conclusiones contrastadas, en pacientes bipolares con conducta suicida, en relación con cambios en la morfología cerebral, es patente. Algunos estudios detectaron un menor volumen de sustancia gris bilateral en el cerebelo y el vermis, así como una disminución del volumen de materia gris en la corteza prefrontal dorsolateral, orbitofrontal, temporal superior, cingulada anterior, parieto-occipital y ganglios basales,¹⁴² pero en otros estudios estos datos no han podido ser replicados. En general, en pacientes bipolares, no se ha encontrado ninguna estructura encefálica asociada consistentemente con conductas suicidas.¹³⁷

Tres de los cinco estudios recogidos en pacientes con esquizofrenia detectaron una reducción del volumen del lóbulo temporal asociado a conductas suicidas, aunque otros dos, realizados en población italiana y con diferente metodología, no pudieron confirmar este hallazgo. Sin embargo, la reducción del lóbulo temporal se asocia frecuentemente a la epilepsia, en la cual el suicidio presenta una alta frecuencia, lo que habla a favor de la participación de este lóbulo en esta conducta suicida.¹³⁷

De acuerdo con la revisión de estos autores, el fenotipo cortical más frecuentemente asociado a las tendencias suicidas era una reducción de volumen o adelgazamiento en la corteza temporal, tanto en pacientes depresivos como esquizofrénicos. Asimismo, otras áreas corticales, ínsula, lóbulo frontal, sistema límbico y orbitofrontal, mostraron reducciones volumétricas, aunque sólo la corteza orbitofrontal y temporal se asociaron, de forma repetida, con las tendencias suicidas en los cuatro trastornos mentales revisados. Otras regiones han sido relacionadas con conductas suicidas, pero su implicación no ha sido replicada en otros estudios. Es de destacar que no se identificó ninguna región cerebral

subcortical asociada con tendencias suicidas. Los autores señalan la necesidad de más estudios, con muestra más representativas, para detectar las posibles asociaciones morfológicas cerebrales con las conductas suicidas.¹³⁷

Por otra parte, se ha realizado un reciente trabajo de neuroimagen comparativo en una muestra de pacientes deprimidos con antecedentes personales de intentos de suicidio (n=49), otro grupo de deprimidos sin antecedentes personales de intento de suicidio (n=60) y un grupo control de individuos sin depresión ni historia personal o familiar de comportamiento suicida (n=100). Además, en este trabajo se incluyó un metaanálisis de 12 estudios de neuroimagen con casi 700 participantes.¹⁴³ Los autores, en un afán de minimizar la heterogeneidad clínica, tuvieron en consideración la heredabilidad, mediante los antecedentes familiares, así como la violencia en el intento de suicidio. Los resultados generales indican que, cuando se considera el total de suicidios como grupo, no se detectan diferencias morfométricas. En cambio, los antecedentes familiares y la violencia del intento suicida, dos variables que previamente han sido asociadas con un déficit cognitivo y un mayor riesgo de suicidio consumado, se asociaron con alteraciones volumétricas en regiones específicas del cerebro, especialmente una reducción del volumen cortical prefrontal dorsolateral y temporal, así como del putamen. Estas regiones han sido implicadas en procesos relevantes de la conducta suicida, como cognición social, la toma de decisiones, agresividad e impulsividad.

Por otra parte, es importante destacar que, en los suicidios violentos, tanto el volumen del putamen como el caudado anterior están incrementados, siendo este estudio uno de los pocos que han reportado alteraciones estructurales subcorticales de importancia en un grupo de pacientes con conducta suicida. Los autores apuntan que las alteraciones estructurales en el cuerpo estriado pueden estar asociadas con la elección de un intento de suicidio violento, más que con la conducta suicida en general.¹⁴³

Neuroimagen funcional relacionada con conducta suicida

Las técnicas no invasivas de neuroimagen por resonancia magnética funcional (fMRI), la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT), ofrecen una estimación in vivo de la función regional del cerebro, con una aceptable resolución espacial. Algunas revisiones recientes de estudios de neuroimagen del cerebro de pacientes suicidas detectan alteraciones funcionales de varias regiones, en especial de la corteza dorsolateral y orbitofrontal. En este sentido, van Heeringen *et al.* (2014)¹⁵ ha descrito seis áreas funcionales y estructurales cerebrales de vulnerabilidad: el giro temporal superior izquierdo, el giro rectal y el núcleo caudado, que se asociaron con vulnerabilidad estructural; mientras que el giro del cíngulo derecho, el giro del cíngulo anterior y la corteza cingulada posterior se asociaron con una vulnerabilidad funcional. Sin embargo, estos datos, que han sido obtenidos de estudios con muestras pequeñas, prácticamente no recogen datos de otras regiones corticales y subcorticales.

Una revisión más reciente de la literatura ha sido realizada por Bani-Fatemi *et al.* (2018)¹³⁶, con el fin de determinar los correlatos neuronales de la conducta suicida en muestras psiquiátricas de alto riesgo (depresión mayor, bipolar, trastornos de personalidad y esquizofrénicos). Los autores seleccionaron 78 artículos que cumplían criterios, que clasificaron en

dos grandes grupos: en un grupo se incluyen los estudios que recogen intentos de suicidio y en otro los pacientes con conducta suicida, pero sin intentos de suicidio.

Los estudios de neuro imagen con **tensor de difusión** detectaron una menor anisotropía fraccional, que indica lesiones en la sustancia blanca, en corteza prefrontal dorsomedial y en la extremidad anterior izquierda de la cápsula interna, así como en lóbulo frontal y núcleo lentiforme derechos, en individuos con intento de suicidio vs. controles sanos o pacientes sin intentos de suicidio. Además, se ha detectado un déficit de perfusión en las áreas mediales de corteza prefrontal y subgenual en una pequeña cohorte de pacientes psiquiátricos (n=12) con historia de intento de suicidio. De acuerdo con estos datos, los autores señalan que, el cerebro de pacientes con depresión e intentos de suicidio podría ser el resultado de una conectividad defectuosa, que secundariamente conduce a la disminución del volumen cerebral y funcionalmente lleva a una incapacidad neural de controlar las ideas suicidas.

De hecho, Bijttebier *et al.*(2015)¹⁴⁴ encontraron una conectividad reducida entre varias zonas cerebrales, como corteza olfatoria izquierda y giro cingulado anterior izquierdo; giro orbitofrontal superior derecho y el giro rectal derecho; fisura calcarina derecha y giro occipital medial y superior derecho, en pacientes deprimidos con intento de suicidio, frente a sujetos sanos o pacientes sin intento de suicidio.

Por otra parte, estudios de neuroimagen funcional, en cerebros de pacientes con depresión, proporcionan algunos mecanismos potenciales relacionados con la conducta suicida. En este sentido, parecen existir diferencias funcionales importantes, detectadas por **resonancia magnética funcional** (RMIf), en situación de reposo, entre pacientes con depresión e intento de suicidio frente a los depresivos sin intención suicida.¹⁴⁵ Entre los pacientes con intentos de suicidio, se ha identificado una mayor conectividad de la amígdala izquierda con la ínsula derecha y con la corteza orbitofrontal izquierda, así como entre amígdala derecha y área temporal medial izquierda. Además, utilizando estudios de fluctuación de la amplitud de baja frecuencia, los pacientes con intención suicida presentan mayores fluctuaciones en giro temporal superior derecho, temporal medial y giro occipital medial izquierdos que los pacientes sin intentos de suicidio o que los controles sanos. Por el contrario, las fluctuaciones fueron menores en giro frontal superior y medial izquierdo en comparación con los que no tenían intentos suicidas.¹³⁶

Por otra parte, los estudios de RMIf realizados en pacientes deprimidos, sometidos a diferentes protocolos de activación (*Iowa Gambling Task*), ponen de manifiesto una reducción de la corteza orbitofrontal y de la occipital, en los pacientes con intentos de suicidio durante la elección de situaciones riesgo respecto a las de seguridad. Además, se detectó una reducción de las señales de recompensa en la corteza paralímbica, que se asoció con conductas previas de impulsividad e historias de intento de suicidio.¹³⁶ Asimismo, se detectó una disminución de la activación en tálamo derecho en individuos con intentos de suicidio, ante decisiones de alto riesgo, respecto a los sujetos sin intento de suicidio. En situaciones de decisión de bajo riesgo, los individuos con intentos de suicidio presentaron un aumento de la activación del caudado izquierdo, respecto a controles sanos. Igualmente, en un estudio de RMIf se detectó una actividad funcional y conectividad diferencial en los neurocircuitos de procesamiento de emociones, ante la presentación de caras felices o airadas, en los individuos con intentos de suicidio frente a los que no los habían presentado ¹⁴⁷.

Por otra parte, estudios específicos de RMlf, realizados en mujeres con depresión e intentos suicidas, se detectó una disminución de la activación de la ínsula izquierda y del giro supramarginal, en un paradigma de exclusión social, en relación con mujeres, deprimidas o no, pero sin historia de conducta suicida.¹⁴⁸ Es de destacar que estas áreas están relacionadas con la tolerancia al dolor y la cognición social. Estos estudios sugieren la existencia de una disfunción en la regulación de diversos neurocircuitos de recompensa, de tolerancia al dolor y cognición social en los pacientes que presentan conducta suicida.^{136,147}

Por otra parte, Estudios de Tomografía computerizada de Emisión de Positrones (PET) usando fluoro-desoxiglucosa, con los que se detecta la actividad de determinadas áreas que consumen glucosa, demostraron que la tasa metabólica de la glucosa fue menor en regiones dorsolateral prefrontal derecha y mayor en regiones ventromediales, en los individuos con intento de suicidio respecto a los que no tenían historia de intentos suicidas. Es de destacar que ambas regiones están relacionadas con neuronas serotoninérgicas.¹⁴⁹

Contribución de la neuroimagen a la neurobiología de las conductas suicidas

En líneas generales, con las limitaciones metodológicas que hemos comentado, como el pequeño tamaño de las muestras y su heterogeneidad, los estudios de neuroimagen estructural y funcional del cerebro suicida permiten vislumbrar algunas vías y circuitos neurales que son disfuncionales en estos sujetos. En este sentido, cuando los resultados de estos estudios, obtenidos a partir de técnicas tanto divergentes como complementarias, se toman conjuntamente parecen existir pruebas de la implicación de una red neural que une áreas frontales, cinguladas y estriales en las conductas suicida.¹⁵⁰

Así, tanto en pacientes adultos como ancianos con conducta suicida, se han detectado anomalías de la materia blanca que afecta a la conectividad frontoestriatal. Estos resultados corroboran datos previos estructurales que señalaban una disminución volumétrica del lóbulo frontal, del cíngulo, y del estriado y aportan pruebas bastante potentes de la existencia de dificultades para la transferencia y transmisión de la información a través de la red frontostriatal en pacientes con conductas suicida.¹³⁶

Se ha demostrado que el volumen total de materia gris se correlaciona inversamente con la gravedad de la depresión y los intentos y número total de suicidio. En varias regiones del cerebro, incluyendo la corteza prefrontal, el volumen de materia gris se encontraba reducido, lo cual se traduce por un deterioro cognitivo y ejecutivo que puede facilitar conductas suicidas.¹⁴²

Las técnicas de neuroimagen funcional han detectado, en el cerebro suicida, una menor activación en la corteza cingulada anterior, ínsula y giro supramarginal izquierdos. Además, la corteza dorsolateral y orbitofrontal, que participa en el control ejecutivo, emocional y en el procesamiento de las recompensas, aspectos que tienen una alta importancia en el contexto del suicidio, se encuentra alterada en estos individuos. Por lo tanto, alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica, de gran importancia en estas áreas, pueden alterar la capacidad para regular el comportamiento y en consecuencia pueden llevar a una mayor propensión a implicarse en comportamientos impulsivos o suicida. Además, se han encontrado alteraciones de la conectividad funcional de las cortezas cingulada posterior, orbitofrontal, prefrontal medial, así como del estriado, del putamen y de las cortezas parietales y temporales, así como

de los núcleos precuneus y cuneus. Estos resultados funcionales están en consonancia con las anomalías estructurales encontradas en el cerebro de suicidas.¹³⁶

En conjunto, las técnicas de neuroimagen, en pacientes depresivos con comportamiento suicida, identifican cambios estructurales y funcionales en los circuitos neurales que van desde áreas prefrontales al sistema límbico con conexiones con la corteza cingulada. En los pacientes con depresión mayor, la corteza prefrontal orbitomedial y la cingulada anterior presentan una pérdida de materia gris, junto con una pérdida de materia blanca que disminuye la conectividad frontosubcortical.¹⁵¹ Estudios de neuroimagen funcional indican que los pacientes deprimidos con ideación suicida presentan una reducción hemodinámica en regiones prefrontales, que se acompaña de un menor consumo de glucosa en zonas infralímbicas. Se han podido detectar alteraciones en la conectividad de los circuitos frontolímbicos, en los sujetos con depresión mayor que presentan ideación suicida, que pueden afectar el procesamiento emocional y la toma de decisiones, dos factores de riesgo para el suicidio.¹⁵²

Por otra parte, la reducción de la conectividad funcional, en pacientes con depresión y con ideación suicida, se hace extensiva al circuito orbitofrontal talámico. Este déficit de conectividad se traduce en estos pacientes por dificultades para la integración de la información y toma de decisiones. Kim *et al.* (2017)¹⁵³ han comprobado que, este déficit funcional de conectividad cortico talámico se correlaciona solamente con tendencias suicidas y era independiente de la gravedad de la depresión, de la ansiedad y de la impulsividad. Estos datos ponen de manifiesto que, pese a la reconocida presencia de conductas suicidas en muchos pacientes deprimidos, podría existir una patología suicida pura, independiente de la depresión, que se caracterizaría por una menor conectividad funcional frontotalámica.

Por otra parte, diversos grupos señalan la necesidad de que los futuros estudios de neuroimagen en el suicidio empleen herramientas estandarizadas, tanto desde el punto de vista técnico como para las definiciones estrictas de conceptos, como intento de suicidio o la ideación suicida (por ejemplo, Columbia-Suicide Severity Rating Scale) aplicando escalas validadas. Además, los estudios de neuroimagen deben contrastar entre grupos de mayor riesgo de suicidio (intentos múltiples, violentos), con grupos de sujetos con un menor riesgo suicida o con individuos que nunca hayan expresado ideación suicida. No parece adecuado sacar conclusiones estructurales o funcionales de neuroimagen cuando al menos estos dos grupos no se han estudiado por separado.¹³⁶

En resumen, los estudios estructurales, funcionales y los de interconexiones cerebrales apuntan a la existencia de una alteración morfológica y/o disfunción prefrontal, especialmente las regiones medial y basal, en los pacientes con conductas suicidas. La gravedad de estas alteraciones parece estar relacionada con dichas conductas y diferencia a estos pacientes de los pacientes deprimidos sin ideas suicidas.

NEUROENDOCRINOLOGÍA DEL EJE HHA Y VULNERABILIDAD A LAS CONDUCTAS SUICIDAS

Diversas anomalías del eje HHA han sido descritas, tanto en trastornos afectivos como en las conductas suicidas. Por una parte, la mayoría de los pacientes con depresión presentan un aumento de niveles de cortisol en plasma y en LCR, debido a un mecanismo

de retroalimentación deficiente, que se manifiesta por una respuesta anormal al test de supresión de la dexametasona. Se ha detectado que los individuos sin respuesta supresora a la dexametasona tienen una mayor tendencia a los suicidios consumados. Además, la anomalía del eje HHA no es solo funcional, sino que se manifiesta morfológicamente por un aumento del volumen de la hipófisis y de las glándulas suprarrenales.³³

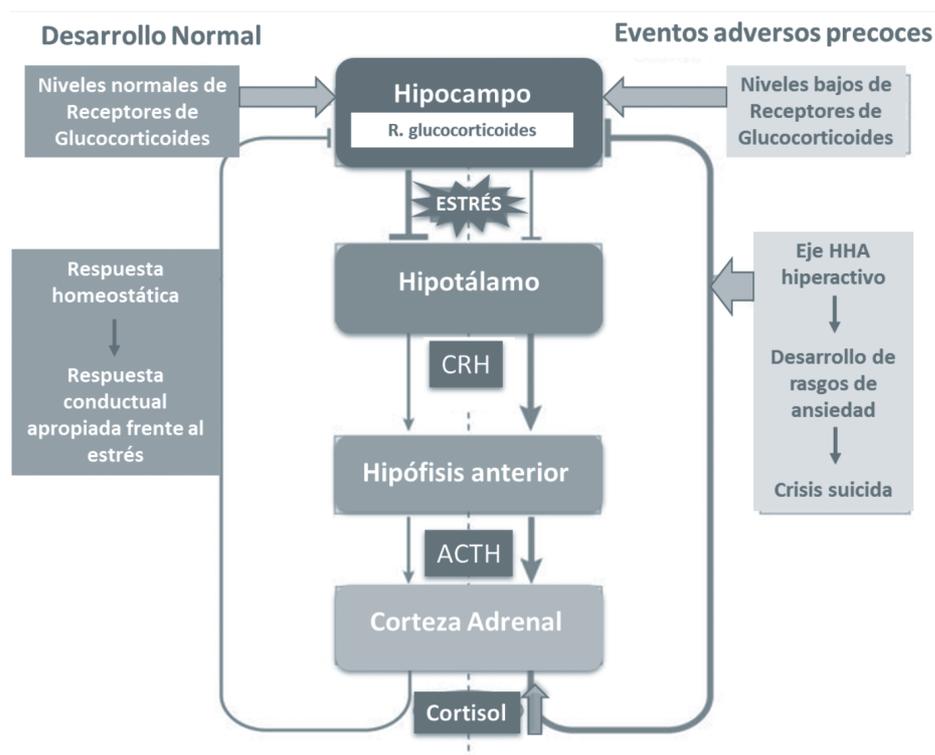
El eje HHA regula las respuestas fisiológicas al estrés y facilita que el individuo pueda afrontar situaciones cambiantes y eventos hostiles. En esta capacidad de respuesta ante el estrés juega un papel fundamental la regulación de la secreción de cortisol. El hipotálamo libera la CRH, que a su vez provoca la liberación de la ACTH hipofisaria, que aumenta la secreción de cortisol liberado por la glándula suprarrenal. El cortisol, además de activar los receptores de glucocorticoides, moviliza la energía, potencia algunas acciones de las catecolaminas, reduce las respuestas inflamatorias y facilita la alerta y reactividad fisiológica frente a los estímulos estresantes. Existen receptores para los glucocorticoides en el hipocampo, amígdala, septum y algunas áreas corticales. La unión de los corticosteroides a sus receptores regula la transcripción genética de proteínas, que darán lugar a receptores acoplados a proteínas G, canales iónicos y a la estructura de membranas celulares. Por consiguiente, el cortisol modula la activación de la célula. Estas acciones transduccionales de los corticoides influyen sobre la estructura de la célula, su metabolismo y la transmisión sináptica, pudiendo ser fundamentales para la apoptosis y la neurogénesis en el hipocampo y otras zonas límbicas y prefrontales, generando efectos tanto a nivel neuronal como sobre diferentes neurocircuitos,¹⁵² como son las vías noradrenérgicas, serotoninérgicas y glutamatérgicas, entre otros.

Una vez controlado el estrés, el control de la liberación se produce por un mecanismo de retroalimentación negativa, secundario a la unión de los corticosteroides a sus receptores, que retorna la función del eje HHA a la normalidad. Sin embargo, en algunos individuos el eje HHA es hiperactivo y deja al organismo en un estado de hiperreactividad crónica al estrés. Esta hiperactividad crónica del eje HHA se debe a una disminución del número y/o sensibilidad (hiporregulación) de los receptores de glucocorticoides hipotalámicos, que no detectan al cortisol circulante y por ello no cierran el circuito HHA. La consecuencia es un aumento del cortisol y la pérdida de su ritmo circadiano.^{154,155}

La respuesta del cortisol ante el estrés es uno de los endofenotipos más contrastados del suicidio. Con el test de supresión por dexametasona se ha estudiado clásicamente la hiperactividad del eje HHA, la cual se ha asociado con un mayor riesgo de suicidio en pacientes depresivos, especialmente en los que tienen antecedentes de intento de suicidio. En víctimas de suicidio se han encontrado alteraciones en los niveles de cortisol plasmático y en LCR, en comparación con voluntarios sanos. Además, se ha detectado una mayor concentración de CRH en el LCR, en Locus Coeruleus (LC), en cortezas prefrontal ventromedial y dorsolateral, así como en el rafe medio y en el rafe dorsal caudal, de sujetos depresivos con conductas suicidas, comparado con los controles. Esta hipersecreción crónica de CRH parece ser secundaria a una disminución del número de receptores de CRF en las víctimas de suicidio en comparación con controles.¹²⁴

Como hemos comentado en el apartado correspondiente, son muchos los estudios que indican la existencia de cambios epigenéticos, a nivel de la metilación del ADN, que son

Figura 2. Respuesta al estrés en condiciones normales y bajo influencia epigenética inducidas por eventos adversos precoces. Modificad de Turecki et al (2014) 156



capaces de alterar la funcionalidad de los receptores de los glucocorticoides, lo que provocaría la desregulación del eje HHA y por ende una mayor vulnerabilidad al suicidio (Ludwig *et al.*, 2017). Esta hiperactividad HHA puede producirse por la presencia de eventos adversos precoces, como pueden ser los abusos físicos, psicológicos o sexuales en la infancia, que tan relacionados están con la epigenética.¹⁵⁶ Se ha observado que estos traumas pueden modificar epigenéticamente diversos componentes que influyen sobre el funcionalismo del eje HHA. Así, se ha observado una hipermetilación del ADN en el gen del receptor NR3C1, que codifica los receptores de glucocorticoides, en el hipocampo de individuos muertos por suicidio con antecedentes de abuso infantil.¹⁵⁷ Además, el complejo SKA2, que modula la supresión de cortisol, se ha propuesto como una nueva diana genética y epigenética implicada en la patofisiología de los comportamientos suicidas.¹²¹ La metilación de SKA2 aumenta la vulnerabilidad al suicidio, a través de la desregulación del eje HHA en respuesta al estrés.¹¹⁵ Además, como hemos comentado en el apartado correspondiente a la epigenética, se ha detectado una hipermetilación de la CRHBP, de la FKBP5 y del promotor del gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1), en pacientes deprimidos, especialmente en los que presentaban ideas suicidas más graves.¹²³ Incluso, existen estudios que indican la existencia de una asociación significativa entre metilación de los genes FKBP5 y CRHR1 y una alta tasa de intentos de suicidio.⁹⁸ Un reciente estudio realizado en genoma completo, detecta cambios epigenéticos en el gen de la CRH relacionados con la gravedad del intento de suicidio en adultos y un mayor riesgo psiquiátrico general en adolescentes.¹²⁴

En líneas generales, los eventos tempranos adversos, pueden provocar epigenéticamente la desregulación de los niveles de cortisol lo que se asocia con maladaptación. Además, la disrupción de la actividad del eje HHA dificulta las conductas de afrontamiento frente al estrés, lo que se asocia con un mayor riesgo de suicidio.¹⁵⁸

FUNCIONALISMO SEROTONINÉRGICO Y CONDUCTAS SUICIDAS

Existen múltiples datos que señalan la presencia de anomalías en el sistema serotoninérgico relacionadas con la conducta suicida. Los aspectos relativos a la genética y epigenética de este sistema, en relación con el suicidio, han sido comentados previamente. Diferentes elementos del complejo sistema serotoninérgico, como los receptores de 5HT, el 5HTT responsable de su recaptación y la TPH, la enzima limitante en la síntesis de 5HT, han sido investigados en relación con las conductas suicidas.

La hipoactividad serotoninérgica se ha asociado a la conducta suicida, habiéndose detectado niveles bajos en LCR de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), el principal metabolito de la 5HT, asociados a una mayor agresividad, impulsividad y un mayor riesgo de suicidio.¹⁵⁹

Además, se ha relacionado la cantidad de 5-HIAA en LCR con la predicción de futuros intentos de suicidio o suicidios consumados,⁶⁷ por lo que para muchos investigadores este metabolito se considera como un marcador autolítico de importancia. Por otra parte, las investigaciones autoradiográficas han revelado alteraciones de receptores 5HT1A, 5HT2A y del 5HTT de la 5HT, en la corteza prefrontal de víctimas de suicidio.¹⁶⁰

Desde hace años se sabe que la disfunción del sistema serotoninérgico está relacionada con la agresividad, trastornos de la conducta alimentaria y de la personalidad, así como con la vulnerabilidad al abuso de alcohol. Además, este sistema también regula el sueño, el apetito, el ritmo circadiano y la cognición, factores todos ellos que contribuyen al control del estado de ánimo. Es de destacar que muchas de estas funciones se encuentran, en mayor o menor medida alteradas en los sujetos que padecen episodios de depresión mayor.¹⁶¹

Como hemos comentado, los niveles bajos en LCR del metabolito principal de la 5HT, el 5-HIAA, predicen futuros intentos de suicidio y suicidios consumados en pacientes con depresión comórbida. Asimismo, existen datos que indican que, en pacientes con otros diagnósticos como esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos de personalidad, los bajos niveles de 5-HIAA en LCR también se relacionan con una mayor tasa de suicidios consumados, si bien existen menos estudios y menos consenso en estos otros trastornos.¹⁶² Además, independientemente del diagnóstico psiquiátrico del paciente, el déficit de 5-HIAA en LCR se ha asociado a una mayor impulsividad y agresividad.¹⁵⁷ Además, En concordancia con los niveles de 5-HIAA en LCR, una revisión de estudios postmortem de suicidas, encuentran niveles más bajos de 5HT o 5-HIAA en las neuronas serotoninérgicas de la médula oblonga, en comparación con pacientes psiquiátricos sin conducta suicida.⁶⁷

Por otra parte, se ha podido comprobar en un grupo de 28 pacientes no medicados, que las víctimas de suicidio tienden a tener niveles bajos de 5-HIAA y altos de cortisol en

LCR, siendo los niveles de cortisol aún más altos en víctimas de suicidio que han sufrido abusos infantiles. Por el contrario, en las víctimas sin constancia de abusos infantiles los niveles de cortisol en LCR eran menores. Estos resultados apoyan un importante papel conjunto del sistema serotoninérgico y del eje HIHA en las conductas suicidas.¹⁶³

Por otra parte, empleando técnicas ultrasónicas, se ha demostrado una reducción significativa de la densidad de los núcleos del rafe, situados en el tronco cerebral, en pacientes con depresión, así como en pacientes con ideación suicida, hecho indicativo de la existencia de algún tipo de lesión a esos niveles. Se ha considerado que, estos cambios en los núcleos serotoninérgicos del rafe indican una menor liberación de 5HT hacia sus áreas de distribución, lo que puede alterar la función cognitiva y el estado de ánimo, dos características comunes de la depresión y de la ideación suicida.¹⁶⁴

Además, existe otro mecanismo por el que la liberación de 5HT desde los núcleos del rafe puede ser controlada. En estos núcleos existen **receptores 5HT1A presinápticos** (autorreceptores) que están acoplados a una proteína G inhibidora, que inhibe a la adenil ciclasa y, por tanto, disminuye los niveles de AMPc. Como consecuencia, se frena la descarga neuronal y la liberación de 5HT. Es destacable que, en cerebros postmortem de suicidas con depresión mayor, se ha encontrado un aumento de autorreceptores 5HT1A, lo que podría explicar una menor liberación de 5HT que, en el caso de la corteza prefrontal, podría relacionarse con los síntomas de depresión y suicidio. Además, el aumento de la densidad postsináptica de receptores de 5HT, así como el aumento de la enzima TPH y la mayor captación de triptófano en corteza prefrontal y en otras zonas de inervación serotoninérgica, detectado en víctimas de suicidio, podría deberse a un fenómeno de compensación, por regulación al alza, como respuesta a un déficit en la liberación presináptica de 5HT. Este déficit serotoninérgico, parece ser secundario al aumento de autorreceptores 5HT1A en los núcleos del rafe, que frena la liberación de 5HT en sus zonas de proyección, especialmente la corteza prefrontal orbital y la cingulada anterior¹⁶¹. Esta deficiencia serotoninérgica en estas zonas se ha relacionado con una incapacidad para el mantenimiento del estado de ánimo, lo que puede conducir a la depresión, así como con la agresividad, impulsividad y conducta suicida. Estas regiones están implicadas en la inhibición conductual y la toma de decisiones, y están reguladas por estructuras superiores como la corteza prefrontal lateral dorsal, cuya acción está comprometida en víctimas de suicidio. Se supone, cada vez con más criterios, que la deficiencia de 5HT en estas regiones del cerebro contribuye al riesgo de suicidio.¹⁶⁵

En este sentido, se ha detectado un aumento de receptores 5HT1A en núcleos del rafe en individuos con un alto número de intentos de suicidio, respecto a los de bajo intento, que además guarda relación con una mayor ideación suicida y mortalidad. Por tanto, una mayor disfunción serotoninérgica se correlaciona con conductas suicidas de mayor letalidad¹⁶⁶. En un estudio de seguimiento de pacientes durante un período de 2 años, se observó mediante PET, que el incremento de receptores 5HT1A en núcleos del rafe predijo un comportamiento suicida más letal, probablemente debido a un componente de ideación suicida más grave durante ese periodo. Los autores señalan que esta técnica podría mejorar la evaluación clínica para detectar personas en riesgo de suicidio.¹⁵¹

La densidad de receptores 5HT1A en otras áreas cerebrales, en relación con tendencias suicidas, han aportado datos inconsistentes, por lo que parece que el aumento en la den-

sidad de estos receptores se centra en áreas concretas del cerebro, especialmente en los núcleos del rafe, y en las áreas frontales 8 y 9 de Brodmann, relacionadas con la función cognitiva.¹⁶¹

Las razones por las que se produce la regulación al alza de los receptores 5HT1A son desconocidas, pero en la actualidad se especula con posibles efectos genéticos o epigenéticos desencadenados por adversidades durante la infancia.¹⁶⁷ Sin embargo, hay que señalar que, pese a la existencia de datos clínicos que relacionan un mayor número de autorreceptores 5HT1A en pacientes con conducta suicida, e incluso su posible papel predictivo de autolisis, los estudios genéticos sobre este receptor no han detectado, de forma fehaciente, su implicación en este tipo de conductas.⁴⁷

Por otra parte, existen múltiples estudios postmortem sobre **receptores 5HT2A** en víctimas de suicidio. Aproximadamente la mitad de los estudios indican que las víctimas de suicidio podrían tener una mayor densidad de receptores 5HT2A en corteza prefrontal, en relación con los controles, pero en otros estudios no se encontraron diferencias, incluso en algún caso se detectó una disminución de este receptor en víctimas de suicidio. La inconsistencia de estos resultados podría deberse a la falta de especificidad de los marcadores (ketanserina, espi-perona o etilamida del ácido lisérgico (LSD)) de estos receptores 5HT2A. Con el fin de eliminar estas discrepancias, Pandey *et al.* (2002)⁵⁴ examinaron la expresión del ARNm y la proteína de edición de estos receptores, en cerebros post mortem de adolescentes víctimas de suicidio, encontrando que ambos marcadores fueron significativamente mayores en corteza prefrontal e hipocampo, pero no en el Núcleo accumbens. Estos resultados fueron confirmados por otros autores y Shelton *et al.* (2009)¹⁶⁸ encontraron un aumento de la proteína marcadora del 5HT2A en el área 10 de Brodmann, en pacientes con trastorno depresivo, con o sin suicidio, respecto a los individuos sin depresión. En resumen, los estudios con radioligando del receptor 5HT2A son confusos, mientras que los que determinan el ARNm o su proteína resultante indican un aumento de la densidad de receptores 5HT2A en víctimas de suicidio.^{154, 33}

Desde el punto de vista pronóstico podría tener interés conocer la densidad del único receptor serotoninérgico, el 5HT2A, que se encuentra en las plaquetas, por su fácil exploración. En líneas generales se puede señalar que la talla del efecto indica que existe un mayor riesgo de suicidio en pacientes con mayor densidad 5HT2A en plaquetas. Esta talla del efecto fue mayor sobre todo en pacientes bipolares y esquizoafectivos suicidas, respecto a controles sanos. Estos resultados sugieren la potencial utilidad de la determinación de receptores 5HT2A en plaquetas como marcador biológico para la identificación de pacientes propensos a suicidio.^{154,168}

Por otra parte, la presencia de **receptores 5HT2C** parece ser más abundante en la corteza prefrontal de las víctimas de suicidio, no habiéndose observado ninguna relación entre estos receptores y la violencia del método de suicidio ¹⁵². Asimismo, se ha estudiado el ARNm de edición de estos receptores, habiéndose encontrado una mayor expresión en corteza prefrontal, pero no en hipocampo ni en plexos coroideos, de víctimas de suicidio respecto a los controles.¹⁶⁹

Otro fenotipo serotoninérgico presente en la depresión mayor y que puede tener relación con las conductas suicidas, es el **5HTT**, transportador encargado de la recaptación de 5HT

desde la hendidura sináptica. Estudios postmortem han demostrado que las víctimas de suicidio con depresión tienen menos 5HTT en área cortical prefrontal, en cíngulo anterior, en hipotálamo y en médula oblonga¹⁷⁰ y se considera que este hecho es uno de los hallazgos biológicos postmortem más potentes relacionados con el suicidio.¹⁷¹ Asimismo, pacientes deprimidos, con intentos de suicidio fallido, presentan menos 5HTT en mesencéfalo y protuberancia en comparación con depresivos o controles sin intentos de suicidio. Por el contrario, la excepción se limita a un pequeño estudio realizado mediante SPECT, en el que se detecta un aumento de 5HTT en el globus pallidus en sujetos con conducta suicida.¹⁵²

En un estudio observacional prospectivo de 2 años, realizado en una cohorte de 100 pacientes, con al menos un episodio depresivo grave, se estudió mediante PET, tanto el 5HTT como el receptor 5HT1A, detectándose un déficit del transportador en mesencéfalo de los pacientes con intentos de suicidio. Los autores señalan que esta menor densidad de 5HTT podría ser un predictor de intentos de suicidio.¹⁵²

La MAOA, encargada del catabolismo de la 5HT, se encuentra disminuida en individuos agresivos. Una variante genética humana, que es incapaz de expresar la transcripción completa de la enzima, se ha vinculado con la agresividad impulsiva en varones.¹⁷² Asimismo, otros polimorfismos de la MAOA han sido relacionados con algunos rasgos presentes en la conducta suicida.

En líneas generales, se puede concluir que existen algunos estudios postmortem y estudios "*in vivo*", sobre el funcionalismo serotoninérgico en sujetos con conductas suicidas, especialmente en pacientes con depresión que, pese a mostrar algunos desacuerdos sobre resultados específicos, en la gran mayoría de casos se detecta una relación entre déficit funcional serotoninérgico y conductas suicidas. No todos los autores están de acuerdo en los detalles concretos de anomalías del sistema serotoninérgico, pero parece cada vez más claro que existen alteraciones en este sistema relacionadas con la depresión, con la agresividad impulsiva y con las conductas suicidas. En el suicidio, las regiones serotoninérgicas del cerebro principalmente afectadas, identificadas por autorradiografías, incluyen la corteza prefrontal orbital y la cingulada anterior. Estas regiones están implicadas en la inhibición conductual y la toma de decisiones y están reguladas por estructuras superiores, como la corteza prefrontal lateral dorsal que se encuentra alterada. Se sabe muy poco de por qué estas regiones cerebrales presentan anomalías, pero se piensa que tanto factores genéticos como del desarrollo están implicados.¹⁶⁵

En conclusión, la mayoría de trabajos de investigación en la fisiopatología del suicidio se han centrado en el sistema serotoninérgico. Muchos de estos estudios relacionan una neurotransmisión serotoninérgica alterada con un mayor riesgo de suicidio, siendo los datos más convincentes los aportados por los estudios de seguimiento de individuos con niveles bajos de 5-HIAA. La hipótesis que tiene mayores visos de credibilidad es la que señala que una deficiencia serotoninérgica en algunas regiones cerebrales, como la corteza prefrontal orbital y la cingulada anterior, independientemente de cuál sea la causa, contribuye de forma importante al riesgo de suicidio.^{165, 173}

FUNCIONALISMO NORADRENÉRGINO Y CONDUCTAS SUICIDAS

El eje HHA guarda una relación inevitable con el estrés, pero no actúa de forma aislada. En efecto, el sistema noradrenérgico central, cuyos cuerpos neuronales se encuentran en su gran mayoría en el LC y lanza ramificaciones axónicas que se distribuyen ampliamente por distintas zonas del SNC, es otro de los componentes principales del sistema de respuesta al estrés. La activación del LC libera NA en el cerebro anterior, contribuyendo a la excitación, ansiedad y estado de alerta. Existen varios subtipos de receptores noradrenérgicos (alfa y beta), que están acoplados a proteínas G. Los receptores alfa-1 son postsinápticos y se encuentran principalmente en el tálamo, hipocampo, ganglios basales y en corteza cortical y cerebelosa. Los receptores alfa-2 pueden ser postsinápticos o presinápticos y se encuentran principalmente en el LC y corteza cerebral. Los presinápticos son autorreceptores que regulan la liberación de NA. Por otra parte, los receptores alfa-1 y los alfa-2 tienen efectos inhibitorios y excitatorios, respectivamente, sobre la función serotoninérgica. Los receptores beta, localizados en ganglios basales y núcleos subtalámicos, son esenciales para la consolidación de la memoria. La neurotransmisión noradrenérgica finaliza por la recaptación y/o por el catabolismo de la NA por la MAO o por la COMT, siendo el 3-metoxi-4-hidroxi-feniletilenglicol (MOPEG) el principal metabolito de la NA.¹⁶²

Parece existir una deficiencia de las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus en las personas que mueren por suicidio, lo que se manifiesta, además, por bajas concentraciones de MOPEG en el LCR.¹⁷ Sin embargo, en otros trabajos, el MOPEG en LCR se encuentra elevado en sujetos con conducta suicida, así como en los individuos con mayor agresividad o con otros componentes de las conductas suicida. Por el contrario, el MOPEG se correlaciona negativamente con los suicidios consumados en pacientes bipolares. Por otra parte, se ha podido observar que un nivel bajo de MOPEG en LCR se asocia a un mayor riesgo de conducta suicida en los 12 meses siguientes a un episodio depresivo importante.¹⁷⁴

Pese a la variabilidad de los datos sobre niveles de MOPEG en suicidio, este metabolito se sigue considerando de interés. Se ha sugerido que el nivel en orina del MOPEG es un índice importante de la función noradrenérgica en el cerebro, por ello, el Instituto de Salud Mental norteamericano (NIMH) realizó un estudio en el que detectó que los pacientes deprimidos con conducta suicida tenían una disminución de MOPEG en plasma y orina, en comparación con los pacientes sin conducta suicida. Sin embargo, se han determinado los niveles de MOPEG urinario en individuos con distintos diagnósticos psiquiátricos, encontrándose niveles significativamente mayores en los individuos con intentos de suicidio, sin que existieran diferencias entre suicidios violentos y no violentos.¹⁷⁵ A la luz de los datos comentados, los niveles de MOPEG en plasma, orina o en LCR, pese al interés despertado, son en ocasiones contradictorios o inconcluyentes.

Por otra parte, los estudios de otros marcadores del funcionalismo noradrenérgico parecen también inconcluyentes. Así, los **niveles de TH**, la enzima limitante en la síntesis de catecolaminas, determinados en LC de pacientes víctimas de suicidio, han sido más altos en algún estudio, pero más bajos en otros, respecto a los controles.^{155,173}

Asimismo, las conclusiones relativas a los **receptores alfa-1** en el suicidio son también inconsistentes. Mientras que algunos trabajos encuentran una baja densidad de estos re-

ceptores en la corteza prefrontal, temporal y caudado de suicidas, en relación con sujetos con muerte súbita,¹⁷⁶ Arango *et al.*(1993)¹⁷⁷ reportaron una mayor densidad de estos receptores y mayores niveles de NA, en la corteza prefrontal de víctimas de suicidio. Estas discrepancias no parecen ser simplemente debidas al uso de diferentes ligandos, por lo que estos receptores aportan resultados inconsistentes.¹⁷³

La relación de los **receptores alfa-2** con el suicidio ha sido ampliamente estudiada por el grupo de García-Sevilla que encontraron un aumento significativo en el número de receptores alfa-2 en el hipocampo y las capas externas de la corteza frontal de víctimas de suicidio, en comparación con los sujetos control.^{178, 179} Otros estudios, con variantes metodológicas, concuerdan con estos hallazgos, por lo que la implicación de los receptores alfa-2 en la corteza y el hipocampo de las víctimas de suicidio parece ser más coherente que la de otros marcadores noradrenérgicos.

Algunos estudios han encontrado un aumento de la población de **receptores Beta** adrenérgicos en corteza frontal de víctimas de suicidio en comparación con controles.¹⁸⁰ Sin embargo, cuando el grupo de suicidas con diversos diagnósticos se comparó con un grupo del mismo diagnóstico, pero sin intentos de suicidio, los resultados se invirtieron.¹⁸¹ Otros autores también detectaron una disminución de receptores beta en corteza temporal de suicidas con o sin tratamiento antidepresivo, así como en los que emplearon suicidios más violentos. Con estos datos, realizar una relación entre receptores beta y suicidio es todo un reto.¹⁷³

Por otra parte, en pacientes depresivos víctimas de suicidio, se ha observado una menor presencia de **transportadores de NA** en LC, pero no en el hipotálamo, en relación con controles no psiquiátricos.¹⁸²

En líneas generales, parecen existir algunos datos que indican una hipofunción noradrenérgica en el suicidio, que podría ser debida a una regulación a la baja como respuesta al estrés crónico. Sin embargo, la ausencia en estos estudios de grupos de control con la misma psicopatología, pero sin conductas suicidas, dificulta la interpretación de los resultados.¹⁷³

FUNCIONALISMO DOPAMINÉRGICO Y CONDUCTAS SUICIDAS

El papel de la dopamina en áreas críticas del SNC, como núcleo accumbens o corteza prefrontal, es fundamental para la modulación motivacional y emocional para conseguir recompensas ante actos repetitivos fundamentales para la supervivencia, como la comida, la bebida, la actividad sexual o la socialización. Una disfunción dopaminérgica a nivel mesolímbico podría alterar la percepción emotiva y la motivación para conseguir estas recompensas lo que podría conducir a la depresión y al suicidio.¹⁸³ De hecho, se ha sugerido que una baja actividad dopaminérgica altera la función de regiones corticales relacionadas con los síntomas clínicos de la depresión. En este sentido, el **ácido homovanílico (HVA)**, que es el metabolito más importante de la DA, considerado como un marcador de su función, se encuentra disminuido en LCR y orina en pacientes depresivos, siendo sus niveles urinarios más bajos en los pacientes con suicidios consumados.¹⁸⁴

En un estudio retrospectivo, realizado en pacientes deprimidos hospitalizados, se observó una menor respuesta de la somatotropina (GH) a la apomorfina, un agonista dopami-

nérgico, en las víctimas de suicidio, lo que sugiere un papel potencial del **receptor D2**.¹⁸⁵ Sin embargo, estudios de unión ("Binding") a receptores D1 o D2 en el núcleo accumbens, putamen o caudado, de víctimas suicidas deprimidos no mostraron diferencias respecto a controles.¹⁷² Recientemente se ha podido comprobar que los receptores D1, D2, así como el transportador de DA (DAT), fue comparable entre suicidios y controles. Sin embargo, en este estudio, se encontró una correlación positiva entre receptores D1 y D2 en los controles, que no se presentó en los pacientes suicidados, que los autores interpretan como una consecuencia de un posible tratamiento previo con antidepresivos o neurolépticos a largo plazo.¹⁸⁵ La escasez y la inconsistencia de los datos recogidos de la literatura impiden la identificación de la función dopaminérgica como marcador de riesgo de suicidio.¹⁷³

FUNCIONALISMO GLUTAMATÉRGICO Y CONDUCTAS SUICIDAS

La adaptación del **receptor NMDA**, en la corteza de roedores, en respuesta al tratamiento crónico antidepresivo es un hecho contrastado¹⁸⁷ y da pie a la hipótesis de una posible disfunción glutamatérgica en la psicopatología, fundamentalmente afectiva, subyacente en las conductas suicidas. El funcionalismo del receptor NMDA es sumamente complejo y para su activación necesita, además de glutamato, la presencia de glicina, que modula alostéricamente a este receptor, así como una corriente de despolarización proporcionada por el estímulo previo de receptores AMPA. La implicación del receptor NMDA en el suicidio se apoya en datos experimentales relacionados con los receptores de alta afinidad de glicina o con la presencia de Zinc¹⁸⁷ pero estos datos son discutidos por otros autores³³. Además, no queda claro si los cambios glutamatérgicos detectados en corteza prefrontal están relacionados con la depresión o con el suicidio "*per se*".¹⁸⁹

Por otra parte, Freed *et al.*, (1993)¹⁹⁰ determinan la presencia de **receptores AMPA** en muestras de tejido de cerebro humano postmortem, encontrando un incremento de estos receptores en corteza frontal y núcleo accumbens de sujetos que habían cometido suicidio, en comparación con los controles. Otros autores detectaron también una regulación al alza de los receptores AMPA en un grupo de víctimas de suicidio.¹⁹¹

Los **transportadores de glutamato**, tanto en neuronas como en la glía, juegan un papel fundamental en la recaptación de este aminoácido excitatorio. En cerebros postmortem de pacientes depresivos suicidados, se encontró un incremento de transportadores neuronales en corteza cingulada anterior, mientras que estaban disminuidos en las células de glía de la corteza prefrontal dorsolateral. En contraste, la mayoría de los transportadores aumentaban en los pacientes depresivos no suicidas. Estos datos sugieren que la transmisión glutamatérgica se afecta de forma diferente en pacientes suicidas deprimidos, respecto a los deprimidos no suicidas.¹⁹²

FUNCIONALISMO GABAÉRGICO Y CONDUCTAS SUICIDAS

La regulación gabaérgica y de las subunidades del receptor GABA en las enfermedades psiquiátricas, no son muy conocidas. Sin embargo, los datos acumulados sugieren que la expresión del receptor GABA está altamente alterada en la depresión. Por ejemplo, se ha detectado una disminución de las transcripciones de las subunidades del **receptor GABA-**

A en las áreas de Brodmann 10 y 11, pero no en el área 9, en víctimas de suicidio con depresión.¹⁹³ Además, se detectó la hipermetilación de los promotores de las subunidades del citado receptor en área 10 de Brodmann, en víctimas de suicidio previamente diagnosticados de depresión.¹⁹⁴ Estos resultados sugieren que alteraciones de las interneuronas gabérgicas y la neurotransmisión inhibitoria juegan un papel causal en el desarrollo de enfermedades neurobiológicas relacionadas con el estrés, entre las que puede incluirse el suicidio.¹⁹⁵

BDNF Y CONDUCTAS SUICIDAS

Se ha divulgado que la producción de BDNF disminuye en todos los pacientes con conducta o víctimas de suicidio, independientemente del trastorno psiquiátrico que presenten. Además, el nivel de ARNm y de su proteína de transducción fue significativamente menor en el córtex prefrontal y el hipocampo de sujetos suicidas.⁹⁰ Como se ha comentado en apartados previos, la relación de la genética y epigenética de esta neurotrofina con la conducta suicida es muy estrecha.

Son múltiples los estudios que indican que el BDNF se encuentra menos expresada en cerebro y tejidos periféricos de los suicidas.^{195,196} Además, no solo está disminuida la expresión de BDNF, sino que también la activación y la expresión de sus receptores son más bajas en el cerebro de suicidas. Estos estudios indican un posible déficit en el funcionamiento de BDNF en pacientes suicidas. En la depresión existe también una regulación a la baja del funcionalismo de la BDNF. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la disminución del BDNF en el hipocampo y la corteza prefrontal ventral se presentaba tanto en víctimas de suicidio con o sin depresión, en relación con los controles, lo que sugiere que las alteraciones en el funcionalismo de la BDNF, al menos en hipocampo y corteza prefrontal, se relacionan principalmente con el suicidio.^{197,198} Además, tanto en corteza prefrontal como en hipocampo de víctimas de suicidio se alteran los mecanismos de transducción dependientes de la BDNF, lo que explica las deficiencias en la neurogénesis detectada en estos pacientes.¹⁹⁹ Como hemos discutido previamente, Los estudios genéticos y epigenéticos también apoyan esta idea.¹⁷³

Por otra parte, se ha podido comprobar que los glucocorticoides afectan la expresión de la BDNF, lo que liga la implicación del eje HHA, no solo con los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos, sino también con el sistema de neurotrofinas. En este sentido, el aumento de cortisol durante el estrés regula a la baja la expresión de BDNF. Por tanto, la literatura existente apoya la potencial implicación de la BDNF en las alteraciones de la neuroplasticidad observadas en el suicidio, independiente de su papel en la depresión.^{199, 173}

INFLAMACIÓN Y CONDUCTAS SUICIDAS

El papel del estrés en la conducta suicida, al igual que en otras muchas patologías mentales y somáticas, es indiscutible. El estrés altera el eje HHA, de enorme implicación funcional inmunológica, por tanto, la participación de las respuestas inflamatorias en los procesos neurobiológicos relacionados con el suicidio es más que probable. Las citoquinas son péptidos regulatorios que participan en la defensa del huésped y en los procesos de reparación de los tejidos. Además, las citoquinas participan en la modulación de las funciones

neuroendocrinas, en el sueño y en los procesos neuroinflamatorios y neurodegenerativos. Asimismo, cada vez existen más pruebas de que las citoquinas están implicadas en la neurobiología de los trastornos del humor.²⁰⁰ Teniendo en cuenta la correlación entre suicidio y trastornos del humor, la asociación de estos con un mayor riesgo de conductas suicidas parece razonable.²⁰¹

En los últimos años, se ha relacionado a la inflamación con la fisiopatología de la conducta suicida, al observarse un aumento de ideación suicida inducido por el tratamiento médico con citoquinas terapéuticas.²⁰² Asimismo, se han encontrado "picos" de suicidios estacionales durante la primavera, que se han relacionado con cuadros provocados por alérgenos.²⁰³ Además, el concepto se enriquece con un estudio ecológico, que muestra la asociación entre el uso de corticosteroides antiinflamatorios intranasales y la disminución de las tasas de suicidio.²⁰⁴

En un metaanálisis realizado por Black y Miller (2015),²⁰⁵ que incluyó 18 estudios, se encontró en pacientes con conducta suicida, en comparación con pacientes sin tendencias suicidas y controles sanos, niveles elevados de IL-6 y IL-1 β y por el contrario, niveles bajos de IL-2 y de IL-8 en LCR.

Ducasse *et al.* (2015)²⁰⁶ realizaron otro metaanálisis en el que analizaron 11 artículos que recogían la determinación de 6 citoquinas (IL-2, IL-6, TNF - α , IFN - γ , IL-4 y TGF - β). En este estudio, también los niveles plasmáticos de IL-2 eran inferiores en pacientes con conducta suicida, en comparación con controles sanos o pacientes sin tendencias suicidas. Además, se encontraron niveles menores de IL-4 en pacientes con o sin conducta suicida, respecto a controles sanos. Las diferencias observadas entre ambos metaanálisis se deben a la inclusión de un número diferente de estudios.

Una revisión realizada por Miná *et al.* (2015),²⁰⁷ de varios estudios post mortem y casos controles, así como de revisiones sistemáticas, verificó que la inflamación juega un papel importante en la fisiopatología de la conducta suicida. En general, la bibliografía señala que determinados marcadores de la inflamación como las interleucinas: IL-2, IL - 3, IL-4, IL-6, IL-8; el interferón INF- α y TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) presentan alteraciones en los individuos con intento de suicidio y suicidio consumado. Sin embargo, como señalan los autores, extraer conclusiones definitivas no es posible debido a limitaciones metodológicas, a la falta de estudios y a basarse muchos de los resultados en estudios transversales, que sólo pueden examinar la exposición al mediador inflamatorio en un momento dado, pero no pueden determinar una relación estricta de causalidad.

En otra revisión llevada a cabo por Ganança *et al.* (2016),²⁰¹ en la que se incluyeron 22 estudios, algunos de ellos no recogidos en los metaanálisis y revisiones comentadas anteriormente, sobre la relación de citoquinas con ideación suicida, así como con intentos o suicidios consumados, encontró, como dato más consistente, un aumento de IL-6, en LCR, sangre y cerebro postmortem, en 8 de los 14 estudios revisados. En un estudio, el aumento de IL-6 en LCR se relacionó con suicidios más violentos y con la predicción de suicidios consumados futuros. En 2 estudios, se correlacionó un nivel plasmático bajo de IL-2 en individuos con intento suicida. Sin embargo, otros proinflamatorios TNF alfa, interferón gamma, IL-4 y los receptores solubles de la IL-2, no aportaron datos concluyentes. Por otra

parte, no se ha encontrado ningún marcador inflamatorio diferencial del suicidio respecto a la depresión. Al igual que sucede con muchos de los factores asociados a las conductas suicidas, como el estrés agudo y crónico, la anhedonia, la desesperanza, o las alteraciones funcionales en circuitos o en la transmisión monoaminérgica,²⁰⁸ las modificaciones de las citoquinas también están vinculadas a la depresión.

En líneas generales, la participación de proteínas inflamatorias en el suicidio, también de forma paralela en la depresión, parece incuestionable. El aumento de niveles de algunas citoquinas puede potenciar la conducta suicida, por afectar áreas o procesos específicos cerebrales asociados con las tendencias suicidas. En un reciente metaanálisis de 12 estudios de neuroimagen,¹⁷ se encontraron cambios estructurales en el giro temporal superior izquierdo y núcleo caudado, así como cambios funcionales en cíngulo anterior y posterior, que se asociaron con conductas suicidas. Es de destacar el solapamiento existente entre estas regiones cerebrales y la presencia de citoquinas, en especial en los ganglios basales y en la corteza cingulada anterior.²⁰⁸ Por otra parte, las citoquinas proinflamatorias se asocian con una disminución de la neurogénesis, al disminuir la expresión de BDNF, lo que podría explicar la disminución de volumen detectada en la corteza prefrontal de pacientes suicidas.²¹⁰

Otro de los mecanismos por el que las citoquinas pueden influir en las conductas suicidas es el relacionado con su capacidad de modificar la neurotransmisión monoaminérgica que, como es conocido, juega un papel trascendental en la depresión y en las conductas suicidas.⁶⁷ Existen datos que sugieren que algunas variantes genéticas del 5HTT pueden ser más susceptibles a las acciones de las citoquinas proinflamatorias. Así los pacientes con hepatitis C, que tienen la variante genética SLC6A4 del 5HTT, son más propensos a desarrollar un episodio depresivo cuando reciben tratamiento con el INF-alfa.²¹¹

Figura 3. Papel de las citoquinas inflamatorias en las conductas suicidas. Relación con el funcionalismo serotoninérgico (modificada de Ganança et al., 2016)



Por otra parte, la demostrada activación por las citoquinas inflamatorias de la enzima indolamina-2, 3-dioxigenasa (IDO), que metaboliza el triptófano a quinurenina, podría reducir la síntesis de serotonina, a la vez que aumentaría los niveles de ácido quinolínico y ácido quinurénico. Tanto la disminución de serotonina, como el aumento de quinurenina y sus metabolitos, pueden influir sobre el estado de ánimo y el riesgo de suicidio (Sublette *et al.*, 2011).²¹² De hecho, se ha demostrado que el tratamiento con IFN-alfa aumentó los niveles de quinurenina y de sus metabolitos, ácido quinolínico y ácido quinurénico, en LCR. El ácido quinolínico es un agonista del receptor NMDA (N-metil-D-Aspartato), cuya estimulación se ha relacionado con las conductas suicidas al comprobarse que la ketamina, un conocido antagonista de este receptor, ha demostrado en clínica propiedades antisuicidas sumamente interesantes.²¹³

La implicación de las citoquinas en la depresión y suicidio parece evidente, sin embargo, son necesarios más estudios para poder determinar su exacto papel en la neurobiología de las heterogéneas conductas suicidas. No queda del todo claro cuál es la naturaleza de la relación entre citoquinas y suicidio y si esta se puede diferenciar de su papel en la depresión. Además, los resultados observados podrían representar un epifenómeno, provocado por el aumento de la respuesta al estrés que conlleva la conducta suicida. Los autores que han abordado este tema coinciden en la necesidad de realizar estudios metodológicamente más rigurosos, para llegar a una comprensión integrada de la interacción entre los elementos relacionados con la inflamación y los factores de riesgo potencialmente modificables. Por ejemplo, si el aumento de la IL-6 observada estuviera mediando los efectos del estrés crónico sobre el riesgo de suicidio, la reducción farmacológica de esta IL-6 podría tener traducción clínica disminuyendo el citado riesgo suicida.^{201,207}

REGIONES CEREBRALES PRINCIPALMENTE IMPLICADAS EN LAS CONDUCTAS SUICIDAS

Delimitar la neuroanatomía de las conductas suicidas, teniendo en cuenta la heterogeneidad de las mismas, así como las múltiples variables metodológicas que existen en los estudios sobre este tema, es tarea ardua. No obstante, intentaremos recoger algunos datos que pueden ser complementarios de los estudios que hemos comentado hasta el momento. La mayoría de los datos se refieren a conductas suicidas en pacientes con depresión

La **corteza orbitofrontal (COF)** ha sido la región del cerebro más frecuentemente relacionada en los estudios sobre suicidio en la depresión. La COF es un área de la corteza prefrontal que ha sido implicada en procesos emocionales y cognitivos, como la capacidad ejecutiva para la toma de decisiones ante diferentes situaciones. Los estudios de neuroimagen han detectado anomalías en la COF en pacientes depresivos, en los que la toma de decisiones está alterada y ello se relaciona con las conductas suicidas, en mayor medida que con la depresión. Mediante estudios de RMIf se pudo demostrar que los individuos con intentos de suicidio tenían una menor activación de la COF lateral izquierda, ante situaciones de riesgo, que los controles o que los pacientes sin intención suicida.¹⁴³ Además, mediante estudios de PET, se demostró que la COF y las cortezas prefrontales mediales ventrales, de los sujetos con intentos de suicidio, captaban menos triptófano, precursor de la síntesis de

serotonina, que los individuos sin intentos de suicidio. Además, el volumen de materia gris en esta corteza es menor en los sujetos con conducta suicida que en los controles sanos. Estos datos, permiten argumentar que la COF es crucial para el control y adecuación de las de conductas ante situaciones inesperadas, en las que los individuos deben adecuar la respuesta conductual para adaptarse a las nuevas contingencias. Además, la importancia de la COF en las conductas suicidas, se apoya en la existencia de pruebas que indican que la impulsividad puede surgir tras lesiones cerebrales de esta área, lo cual es consistente con la impulsividad detectada tras la disminución del volumen de materia gris en la COF.²¹⁴

En conjunto, existen anomalías en la COF que provocan una disfunción de la regulación emocional, lo que puede contribuir a deficiencias en la toma de decisiones y a la aparición de impulsividad. Todo ello puede aumentar la susceptibilidad a la conducta suicida en pacientes depresivos.²¹⁵

La **corteza cingulada anterior** (CCA) ha sido cada vez más estudiada e implicada en la fisiopatología de la depresión. La CCA es la responsable de la detección de conflictos y de la evaluación emocional de los errores. Además, la CCA está conectada con estructuras cerebrales que regulan el estado de ánimo, el valor emocional de los pensamientos y las respuestas autonómicas y viscerales, que se encuentran funcionalmente alteradas en la depresión.

Aunque existe una menor información de esta zona en relación con el suicidio, se ha comprobado una disminución de la densidad de materia gris que está relacionada con el suicidio.²¹⁵ Asimismo, se ha podido detectar, mediante estudios de RMIf, una actividad anormal de la CCA en individuos suicidas. Además, en adolescentes deprimidos con y sin intentos de suicidio se halló un aumento de la actividad en giro cingulado anterior derecho, en comparación con los controles.^{147,217} Estos resultados son consistentes con estudios post mortem de suicidas con depresión que presentaban una reducción del número y longitud de espinas dendríticas en la CCA.²¹⁸ Puesto que la CCA participa en múltiples funciones emocionales y cognitivas su exacto papel en la conducta suicida debe ser estudiado, en especial en relación con los circuitos con los que está relacionada.²¹⁴

Clásicamente, **el estriado** se relaciona con el control motor voluntario, pero en la actualidad sabemos que su papel no se limita a ello, ya que participa además en los procesos de cognición y recompensas.²¹⁹ El estriado, también se ha implicado en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo y cobra cuerpo su papel en la depresión y el suicidio.²²⁰ De hecho, la disminución del volumen del cuerpo estriado se asocia con la conducta suicida, al detectarse anomalías en el metabolismo de la 5HT o de su transportador 5HTT en el putamen de individuos con intentos suicidas. Además, por RMIf se ha demostrado que la función estriatal se asoció con la severidad de la depresión y de la ideación suicida.²²¹

En un estudio morfométrico, se encontró una reducción del putamen, pero no del caudado o del palido, a expensa de la materia gris, en pacientes deprimidos con intentos de suicidios, frente a deprimidos no suicidas y controles sanos. Estos datos sugieren que las lesiones estriatales pueden contribuir al aumento de las conductas suicidas, junto a un incremento de la impulsividad.²²³ Las anomalías del estriado y la impulsividad se han asociado frecuentemente, pese a que no todos los suicidios son impulsivos, con la impulsividad que

suele ser un marcador de riesgo de suicidio muy confiable, especialmente en pacientes con trastornos psiquiátricos.²²³ En las conductas suicidas el papel del **putamen** no es insignificante, ya que las anomalías en este núcleo pueden desencadenar malas decisiones en relación con la consecución de recompensas inmediatas y así provocar actos impulsivos que pueden llevar al suicidio en un estado depresivo.²¹⁵

Además, se han detectado alteraciones en otras regiones cerebrales relacionadas con el suicidio consumado. Mediante técnicas de PET, en pacientes con depresión mayor, se observó una disminución del 5HTT en cerebro medio, en suicidas respecto a controles y pacientes deprimidos no suicidas.²²⁴

La corteza OFC ha sido considerada clásicamente estrechamente relacionada con las conductas suicidas y así sigue siendo. No obstante, otras estructuras como la CCA y el estriado también pueden desempeñar un papel clave en el mecanismo subyacente del suicidio en los pacientes con depresión. La CCA actúa como un puente de unión entre el sistema límbico y el lóbulo frontal, y en ella se integra la actividad cognitiva y la afectividad. Estudios funcionales con RMIf también han revelado que el putamen está conectado a la corteza frontal y a la CCA. Por lo tanto, parece razonable deducir que existe un triángulo, con vértices en la COF, CCA y estriado, que puede estar en la base de los mecanismos responsables de las conductas suicidas, en especial en los pacientes depresivos, en los que un déficit en este circuito puede alterar la toma de decisiones, como se ha puesto de manifiesto reiteradamente en la conducta suicida.

CONCLUSIONES

Abordar la neurobiología del suicidio es una tarea difícil de abarcar. El suicidio es un desorden heterogéneo y cada acto suicida es único en sus causas, formas, intenciones, método de llevarlo a cabo, etc. Además, la presencia casi constante de un trastorno psiquiátrico complica el estudio de su neurobiología. Con toda probabilidad deberíamos hablar de "neurobiologías".

Sin embargo, tanto desde una perspectiva científica como académica es indispensable salvar el muro de la dificultad y hacer un acercamiento a la comprensión de su neurobiología con el objetivo de cambiar su conducta y, lo que es más importante, contribuir a su prevención. Los modelos, hipótesis y teorías sobre el suicidio y las conductas suicidas son múltiples. El modelo de estrés diátesis de Mann es el más aceptado cuando se trata de acercarnos a su comprensión desde una perspectiva neurobiológica. Son múltiples los hallazgos neurobiológicos que apoyan la presencia de factores predisponentes ("diátesis") sobre los que actúan los factores desencadenante ("stress y eventos adversos) como base neurobiológica del suicidio.

Los factores predisponentes, marcados por el código genético, señalan la vulnerabilidad de un individuo para padecer una determinada patología. Pero además, las variaciones genéticas pueden verse modificadas por factores del entorno, los cuales, a través de la epigenética, pueden aumentar la vulnerabilidad del individuo antes las conductas suicidas. A lo largo de toda la vida, las experiencias traumáticas, los eventos adversos y el estrés pueden alterar epigenéticamente la expresión genética, provocando cambios postranscripcionales

y postraduccionales que modificaran la proteómica y en definitiva, conformarán las heterogéneas manifestaciones clínicas que caracterizan las conductas suicidas. Por lo tanto, la "Diátesis" de Mann no es totalmente estable y puede modificarse, en cualquier momento de la vida, por cambios epigenéticos. En la actualidad, contemplar cualquier modelo de suicidio como independiente y autosuficiente, es una simplificación de la neurobiología del suicidio, que no se sostiene. En cualquier campo, la medicina traslacional es sumamente compleja, pero en el campo de la psiquiatría, en concreto en el tema que nos ocupa, el suicidio, se puede considerar una quimera. Estamos muy lejos de poder aportar a la psiquiatría datos que puedan ayudar a la práctica clínica diaria. Sin embargo, la investigación psiquiátrica es una necesidad perentoria y son necesarios más estudios de investigación para comprender como evolucionan las conductas suicidas a lo largo de la vida e identificar correlatos neurobiológicos de vulnerabilidad, así como factores de protección que puedan aminorar el enorme impacto social que supone el suicidio para la humanidad.

Desde una perspectiva fisiopatológica, los sistemas biológicos implicados en el suicidio están interrelacionados, lo que sugiere que se puede construir un modelo neurobiológico coherente, siempre y cuando los distintos componentes tengan un mayor desarrollo científico. En la actualidad, existen datos genéticos, epigenéticos, funcionales e incluso morfológicos que demuestran la existencia de una disfunción del eje HHA a distintos niveles, por lo que este sistema es un candidato que se debe considerar en todos los casos. Algunas anomalías de este eje, como por ejemplo los altos niveles de CRH, parecen ser primarias y pueden provocar cambios en cascada de todo el sistema del estrés. No obstante, las anomalías en este eje no son las únicas responsables de los cambios observados frente al estrés en los individuos con conductas suicidas. Sabemos que el sistema noradrenérgico, que nace en el LC, también participa en la respuesta al estrés, aunque los mecanismos concretos necesitan una mayor clarificación.

El sistema serotoninérgico ha sido muy estudiado en el suicidio, habiéndose detectado cambios de su funcionalismo en varios niveles. Los datos más convincentes son los que relacionan los bajos niveles de 5-HIAA en LCR con un cierto valor predictivo de intentos de suicidio. Pero además, el sistema serotoninérgico guarda una relativamente estrecha relación bidireccional con el eje HHA y se relaciona además con los procesos inflamatorios. De hecho, pese a que la bibliografía sobre citoquinas y suicidios no es muy abundante, permite reunir una serie de datos que implican al eje HHA y es una base para establecer conexiones entre estos sistemas y sus influencias sobre el suicidio.

Por el contrario, los escasos trabajos que estudian la implicación del GABA, de la DA y del glutamato en las conductas suicidas son, en general, negativos. Sin embargo, pese a que los datos sobre el papel del glutamato son poco convincentes, se ha abierto una puerta para el estudio de este sistema en el suicidio con el hallazgo de los efectos antidepresivos y antisuicidas de la ketamina. Además, creemos que se debe insistir en los mecanismos glutamatérgicos dado su papel, junto con el sistema serotoninérgico y las citoquinas, en la plasticidad neuronal y neurotoxicidad. Estos fenómenos son claves para el suicidio independientemente de su más conocido papel en la depresión.

Por lo comentado no parece probable, con los datos que poseemos en la actualidad, definir un mecanismo exacto para el suicidio. Además, los pocos biomarcadores que po-

demos medir "in vivo" se limitan al test de supresión con dexametasona y a los niveles de 5-HIAA, tienen un valor predictivo muy pobre para su uso rutinario en la clínica.

Además, sabemos que existe un déficit de conectividad funcional en regiones talámicas y corteza orbitofrontal en pacientes depresivos con ideación suicida, lo que sugiere la existencia de dificultades para la integración de información y la capacidad ejecutiva del individuo en la toma de decisión. Es destacable que este déficit de conectividad funcional se correlaciona solamente con tendencias suicidas y es independiente de otros síntomas clínicos como la gravedad de la depresión, de la ansiedad y la impulsividad. Esto podría sugerir la existencia de una patología suicida independiente, sin otros trastornos mentales, asociada con una menor conectividad funcional orbitofronto-talámica. En estos casos, el enfoque preventivo tendría que ser independiente del tratamiento de la depresión, por tanto centrado en el riesgo de suicidio en sí mismo.

Por todo ello, parece necesario que los estudios futuros mejoren desde el punto de vista metodológico con el uso de muestras más amplias, el examen de diferentes regiones del cerebro, el uso estandarizado de marcadores fiables y mejor tolerados de los sistemas de neurotransmisión; el control de la presencia de sustancias psicotrópicas que pueden afectar a los biomarcadores; el control de los intervalos de tiempo en los estudios post mortem; la inclusión de grupos de estudio con casos compatibles, incluyendo los diagnósticos psiquiátricos; así como la inclusión en los estudios de muestras equilibradas, tanto femeninas como masculinas. Además, otra cuestión por resolver, por otra parte no fácil, es delinear con la mayor claridad posible los subtipos de suicidio que, con toda probabilidad responderán a diferentes mecanismos neurobiológicos. En definitiva, estas mejoras metodológicas permitirán una mejor caracterización de los mecanismos implicado en las conductas suicidas lo que redundará en una atención más personalizada y una mejor prevención.

En estos momentos, no es mucha la nitidez sobre la neurobiología de las conductas suicidas, pero los datos apuntan a la presencia de una disfunción del eje HHA que se interrelaciona con otros sistemas, como el proceso inflamatorio, el funcionalismo serotoninérgico, los sistemas glutamatérgicos, todos ellos implicados en la neuroplasticidad y neurogénesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Las 10 causas principales de defunción en el mundo. (2012). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>
2. WorldHealthOrganization, 2015.WHOSuicideData. Retrieved from: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/. Consultado 3/08/2018.
3. FSME: <https://www.fsme.es/observatorio-del-suicidio-2016/españa-suicidios-2016/>. Consultado 3/08/2018.
4. Silverman MM, Berman AL, Sanddal ND, O'Carroll PW, Joiner TE. Rebuilding the tower of Babel: a revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. Part 1: Background, rationale, and methodology. *Suicide Life Threat Behav*2007;37:248–63.
5. Silverman MM, Berman AL, Sanddal ND, O'Carroll PW, Joiner TE. Rebuilding the tower of Babel: a revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. Part 2: Suicide-related ideations, communications, and behaviors. *Suicide Life Threat Behav*2007;37:264–77.
6. Fried, E.I., Nesse, R.M. Depression sum-scores don't add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Med.* , 2015;13:72.
7. Hawton K, Harriss L, Hall S, Simkin S, Bale E, Bond A. Deliberate self-harm in Oxford, 1990–2000: a time of change in patient characteristics. *Psychol Med* 2003;33:987–95.
8. Chappell PB, Stewart M, Alphs L, DiCesare F, et al. Assessment of suicidal ideation and behavior: Report of the International Society for CNS Clinical Trials and Methodology Consensus Meeting. *J Clin Psychiatry* 2017 ; 78(6)_e638-e647
9. Aleman A, Denys D. Mental health: A road map for suicide research and prevention. *Nature.* 2014;509(7501):421-3.
10. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry* 2012 ;27:129–41.
11. Lonnqvist J. Major psychiatric disorders in suicide and suicide attempters. In: Wasserman D, Wasserman C, editors. *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention: a global perspective.* Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 275–86.
12. Hawton K, Houston K, Haw C, Townsend E, Harriss L. Comorbidity of axis I and axis II disorders in patients who attempted suicide. *Am J Psychiatry* 2003;160:1494–500.
13. Nock MK, Hwang I, Sampson N, Kessler RC, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med.* 2009 ;6(8):e1000123.
14. Pisani AR, Wyman PA, Petrova M, Schmeelk-Cone K, Goldston DB, Xia Y, Gould MS. Emotion regulation difficulties, youth-adult relationships, and suicide attempts among high school students in underserved communities. *J Youth Adolesc.* 2013 ;42(6):807-20.
15. van Heeringen C, Bijttebier S, Godfrin K. Suicidal brains: a review of functional and structural brain studies in association with suicidal behaviour. *NeurosciBiobehav Rev.* 2011 ;35(3):688-98.
16. Richard-Devantoy S, Ding Y, Lepage M, Turecki G, Jollant F. Cognitive inhibition in depression and suicidal behavior: a neuroimaging study. *Psychol Med.* 2016 ;46(5):933-44.
17. van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry.* 2014;1(1):63-72.
18. Mann JJ, Wateraux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry.* 1999;156(2):181-9.
19. Joiner T.E. *Why People Die by Suicide.* Harvard University Press; Cambridge, MA, USA: 2005
20. Ludwig B, Roy B, Wang Q, Birur B, Dwivedi Y. The Life Span Model of Suicide and Its Neurobiological Foundation. *Front. Neurosci.* 2017; 11:74.
21. van Heeringen K: The neurobiology of suicide and suicidality. *Can J Psychiatry,* 2003;48(5):292-300.
22. Goodwin FK: Preventing inpatient suicide. *J Clin Psychiatry,*2003;64(1):13-13.
23. Gutiérrez-García AG, Contreras CM, Orozco-Rodríguez RC. El suicidio, conceptos actuales. *Salud Mental,* Vol. 2006; 29(5): 66-74.
24. Koola MM, Ahmed AO, Sebastian J, Duncan EJ. Childhood Physical and Sexual Abuse Predicts Suicide Risk in a Large Cohort of Veterans. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018;20(4): pii: 18m02317.
25. Zatti C, Rosa V, Barros A, Valdivia L, Calegari VC, Freitas LH, et al. Childhood trauma and suicide attempt: A meta-analysis of longitudinal studies from the last decade. *Psychiatry Res.* 2017;256:353-358.

26. Provençal, N., and Binder, E. B. *The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders: focus on epigenetics.* *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015;30, 31–37.
27. Tovilla-Zarate, C. A. y Genis Mendoza, A. D. *Los Genes, el sistema serotoninergico y la conducta suicida.* *International Journal of Psychological Research*,2012;5(1), 52-58
28. Baldessarini, R y Hennen, J. *Genetics of Suicide: an Overview.* *Harvard review of psychiatry*; 2004; 12;1-13.
29. Voracek, M., and Loibl, L. M. *Genetics of suicide: a systematic review of twin studies.* *Wien. Klin. Wochenschr.* 2007;119, 463–475.
30. Brent, DA. y Mann, JJ. *Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior.* *American Journal of Medical Genetics. Part C Seminars of Medical Genetics*, 2005;133C(1):13-24.
31. Giner Jiménez, L y Pérez Solá, V, "Factores de riesgo", en *Suicidio y Psiquiatría. Recomendaciones preventivas y del manejo del comportamiento suicida.* Bobes García, Julio/Giner Ubago, José/ Saiz Ruíz, Jerónimo (eds.), Madrid, Triacastela, 2011.
32. Mirkovic B, Laurent C, Podlipski MA, Frebourg T, Cohen D, Gerardin P. *Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions.* *Front Psychiatry.* 2016;7:158. eCollection 2016.
33. Furczyk K, Schutová B, Michel TM, Thome J, Büttner A. *The neurobiology of suicide - A Review of post-mortem studies.* *J Mol Psychiatry.* 2013;1(1):2.
34. Kimbrel NA, Garrett ME, Dennis MF; VA Mid-Atlantic Mental Illness Research, Education, and Clinical Center Workgroup, Hauser MA, Ashley-Koch AE, Beckham JC. *A genome-wide association study of suicide attempts and suicidal ideation in U.S. military veterans.* *Psychiatry Res.* 2018;269:64-69.
35. Clayden RC, Zarak A, Meyre D, Thabane L, Samaan Z. *The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis.* *Transl Psychiatry* 2012;2:e166.
36. Antypa N, Serretti A, Rujescu D. *Serotonergic genes and suicide: a systematic review.* *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(10):1125-42.
37. Li D, He L. *Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior.* *Mol Psychiatry* 2007;12:47–54.
38. González-Castro T B, Juárez-Rojop I, López-Narváez ML, and Tovilla-Zárate CA. *Association of TPH-1 and TPH-2 gene polymorphisms with suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis.* *BMC Psychiatry* 2014;14:196.
39. Buttenschøn HN, Flint TJ, Foldager L, Qin P, Christoffersen S, Hansen NF, et al.. *An association study of suicide and candidate genes in the serotonergic system.* *J Affect Disord.* 2013;148(2-3):291-8.
40. Brezo J, Bureau A, Mérette C, Jomphe V, Barker ED, Vitaro F, et al. *Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene environment study.* *Mol Psychiatry* 2010;15:831–43
41. Viana MM, De Marco LA, Boson WL, Romano-Silva MA, Corrêa H. *Investigation of A218C tryptophan hydroxylase polymorphism: association with familial suicide behavior and proband's suicide attempt characteristics.* *Genes Brain Behav.* 2006;5(4):340-5.
42. Stefulj, J., Mokrovic, G., Hranilovic, D., Bordukalo-Niksic, T., Bakula, M., Kubat, M., et al. *Functional promoter polymorphism of the neuronal isoform of tryptophan hydroxylase (Tph2) in suicide.* *Psychiatry Res.* 2011 ;186:446–447.
43. Mouri K, et al. *TPH2 is not a susceptibility gene for suicide in Japanese population.* *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Bio. Psychiatry*; 2009; 33;8; 1546-1550.
44. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Bown CD, et al. *Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide.* *J Neurosci*2003;23(25):8788–99.
45. Samadi Rad B, Ghasemi A, Seifi M, Samadikuchaksaraei A, Baybordi F, Danaei N. *Serotonin 1A receptor genetic variations, suicide, and life events in the Iranian population.* *Psychiatry Clin Neurosci*2012;66:337–43.
46. Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Rozanov V, Wasserman J. *The serotonin 1A receptor C(-1019)G polymorphism in relation to suicide attempt.* *Behav Brain Funct*2006 ;2:14–9.
47. Angles, MR, et al. *No association between the HTR1A gene and suicidal behavior: A meta-analysis.* *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2012; 34; 1; 38-42.
48. Zouk H, McGirr A, Lebel V, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G. *The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide.* *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B(8):996–1002.
49. Murphy TM, Ryan M, Foster T, Kelly C, McClelland R, O'Grady J, et al. *Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms.* *Behav Brain Funct*2011 ; 7:22.

50. Wang S, Zhang K, Xu Y, Sun N, Shen Y, Xu Q. An association study of the serotonin transporter and receptor genes with the suicidal ideation of major depression in a Chinese Han population. *Psychiatry Res.* 2009; 170,204–207.
51. Nishiguchi N, Shirakawa O, Ono H, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K. No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in a Japanese population. *Am J Med Genet.* 2001;105(4):343-5.
52. Stefulj J, Büttner A, Škavic J, Zill P, Bališa M, Eisenmenger W, Bondy B, Jernej B. Serotonin 1B (5HT-1B) receptor polymorphism (G861C) in suicide victims: association studies in German and Slavic population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;127B(1):48-50.
53. Rujescu D, Giegling I, Sato T, Möller HJ. Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;116B(1):69-71.
54. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Pandey SC, Pesold C, et al. Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):419–429.
55. Wrzosek M, Łukaszewicz J, Wrzosek M, Serafin P, Jakubczyk A, Klimkiewicz A, et al. Association of polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report. *Psychiatry Res* 2011;190:149–51.
56. Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet.* 2000;96(1):56-60.
57. Li D, Duan Y, He L. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340(3):1006–15.
58. Vaquero-Lorenzo C, Baca-Garcia E, Diaz-Hernandez M, Perez-Rodriguez MM, Fernandez-Navarro P, Giner L, et al. Association study of two polymorphisms of the serotonin-2A receptor gene and suicide attempts. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 ;147B(5):645-9.
59. Ghasemi A, Seifi M, Baybordi F, Danaei N, Samadi Rad B. Association between serotonin 2A receptor genetic variations, stressful life events and suicide. *Gene.* 2018;658:191-197.
60. Saiz PA, García-Portilla P, Paredes B, Corcoran P, Arango C, Morales B, et al. Role of serotonergic-related systems in suicidal behavior: data from a case-control association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1518–24.
61. Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M. Family-based study of HTR2A in suicide attempts: observed gene, gene × environment and parent-of-origin associations. *Mol Psychiatry* 2013;18(7):758–66.
62. Schild A H, Pietschnig J, Tran US, Voracek M. Genetic association studies between SNPs and suicidal behavior: a meta-analytical field synopsis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2013;46:36–42.
63. Baca-Garcia E, Vaquero C, Diaz-Sastre C, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J, de Leon J. A gender-specific association between the serotonin transporter gene and suicide attempts. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(5):692-5.
64. Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2004;55(10):1023-30.
65. Hung CF, Lung FW, Hung TH, Chong MY, Wu CK, Wen JK, Lin PY. Monoamine oxidase A gene polymorphism and suicide: an association study and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2012;136(3):643-9.
66. Fanelli G, Serretti A. The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;88:375-387
67. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(10):819-28
68. Jasiewicz A, Samochowiec A, Samochowiec J, Matecka I, Suchaneczka A, Grzywacz A. Suicidal behavior and haplotypes of the dopamine receptor gene (DRD2) and ANKK1 gene polymorphisms in patients with alcohol dependence--preliminary report. *PLoS One.* 2014;9(11):e111798.
69. Suda A, Kawanishi C, Kishida I, Sato R, Yamada T, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population. *Neuropsychobiology* 2009; 59(2): 130–4.
70. Johann M, Putzhammer A, Eichhammer P, Wodarz N Association of the -141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 132B(1): 46–9.
71. Magno LA, Miranda DM, Neves FS, Pimenta GJ, Mello MP, De Marco LA, et al. Association between AKT1 but not AKTIP genetic variants and increased risk for suicidal behavior in bipolar patients. *Genes Brain Behav* 2010; 411–8.
72. Persson ML, Wasserman D, Geijer T, Jönsson EG, Terenius L. Tyrosine hydroxylase allelic distribution in suicide attempters. *Psychiatry Res.* 1997;72(2):73-80.

73. Hattori H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nushida H, Ueno Y, Maeda K. No evidence of an association between tyrosine hydroxylase gene polymorphisms and suicide victims. *Kobe J Med Sci.* 2006;52(6):195-200
74. Hu J, Chan LF, Souza RP, Tampakeras M, Kennedy JL, Zai C, De Luca V. The role of tyrosine hydroxylase gene variants in suicide attempt in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2014;559:39-43.
75. Sequeira A, Mamdani F, Lalovic A, Anguelova M, Lesage A, Seguin M, et al. Alpha 2A adrenergic receptor gene and suicide. *Psychiatry Res* 2004;125:87-93.
76. Martín-Guerrero I, Callado LF, Saitua K, Rivero G, García-Orad A, Meana JJ. The N251K functional polymorphism in the alpha(2A)-adreno-ceptor gene is not associated with depression: a study in suicide completers. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184:82-6.
77. Fukutake M, Hishimoto A, Nishiguchi N, Nushida H, Ueno Y, Shirakawa O, et al. Association of alpha2A-adrenergic receptor gene polymorphism with susceptibility to suicide in Japanese females. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1428-33.
78. Currier D, Mann JJ. Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 2008;31:247-69.
79. Ono H, Shirakawa O, Nushida H, Ueno Y, Maeda K. Association between catechol-O-methyltransferase functional polymorphism and male suicide completers. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1374-7.
80. Pivac N, Pregelj P, Nikolac M, Zupanc T, Nedic G, Muck Seler D, et al. The association between catechol-O-methyltransferase Val108/158Met poly-morphism and suicide. *Genes Brain Behav* 2011;10:565-9.
81. De Luca V, Strauss J, Kennedy JL. Power based association analysis (PBAT) of serotonergic and noradrenergic polymorphisms in bipolar patients with suicidal behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:197-203.
82. Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Ramón-Frias T, Villar-Soto M, Pool-García S, Medellín BC, et al. No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and new data. *BMC Psychiatry* 2011;11:151.
83. Kia-Keating BM, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B:1048-53.
84. Calati R, Porcelli S, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, De Ronchi D, et al. Catechol-O-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res* 2011; 45:309-21.
85. Sadeghiyeh T, Hosseini Biouki F, Mazaheri M, Zare-Shehneh M, Neamatzadeh H, Poursharif Z. Association between Catechol-O-Methyltransferase Val158Met (158G/A) Polymorphism and Suicide Susceptibility: A Meta-analysis. *J Res HealthSci.* 2017;17(2):e00383.
86. Lung FW, Tzeng DS, Huang MF, Lee MB. Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. *BMC Med Genet* 2011;12:74.
87. Courtet P, Jollant F, Buresi C, Castelnaud D, Mouthon D, Malafosse A. The monoamine oxidase A gene may influence the means used in suicide attempts. *Psychiatr Genet* 2005;15:189-93.
88. Rujescu, D., Giegling, I., In: Dwivedi, Y. (Ed.), *Intermediate Phenotypes in Suicidal Behavior Focus on Personality. The Neurobiological Basis of Suicide*, Boca Raton, 2012.(FL).
89. Balestri M, Calati R, Serretti A, Hartmann AM, Konte B, Friedl M, Giegling I, Rujescu D. Maa and Maob polymorphisms and personality traits in suicide attempters and healthy controls: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 2017;249:212-217.
90. Paska AV, Zupanc T, Pregelj P. The role of brain-derived neurotrophic factor in the pathophysiology of suicidal behavior. *Psychiatr Danub.* 2013;25 (S2):S341-4.
91. González-Castro TB, Salas-Magaña M, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y. Exploring the association between BDNF Val66Met polymorphism and suicidal behavior: Meta-analysis and systematic review. *J Psychiatr Res.* 2017;94:208-217.
92. Zai CC, Manchia M, De Luca V, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai GC, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(8):1037-42.
93. Ropret S, Zupanc T, Komel R, Videtic Paska A. Investigating the associations between polymorphisms in the NTRK2 and NGFR genes and completed suicide in the Slovenian sample. *Psychiatr Genet* 2015;25:241-248.
94. Zarrilli F, Amato F, Castaldo G, Tomaiuolo R, Keller S, Florio E, et al. Tropomyosin-related kinase B receptor polymorphisms and isoforms expression in suicide victims. *Psychiatry Res* 2014;220:725-726.
95. Deflesselle E, Colle R, Rigal L, David DJ, Vievard A, Martin S, Becquemont L, et al. The TRKB rs2289656 genetic polymorphism is associated with acute suicide attempts in depressed patients: A transversal case control study. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205648.

96. Wasserman D, Sokolowski M, Rozanov V, Wasserman J. *The CRHR1 gene: a marker for suicidality in depressed males exposed to low stress.* *Genes Brain Behav* 2008 ;7:14–9.
97. De Luca V, Tharmalingam S, Zai C, Potapova N, Strauss J, Vincent J, et al. *Association of HPA axis genes with suicidal behaviour in schizophrenia.* *J Psychopharmacol* 2010;24:677–82.
98. De la Cruz-Cano E. *Association between FKBP5 and CRHR1 genes with suicidal behavior: A systematic review.* *Behav Brain Res.* 2017;317:46-61.
99. Perlis, R.H., Huang, J., Purcell, S., Fava, M., Rush, A.J., Sullivan, P.F., Hamshere, M., Wellcome Trust Case Control Consortium Bipolar Disorder Group, Craddock, N., Sklar, P., Smoller, J.W.,. *Genome-wide association study of suicide attempts in mood disorder patients.* *Am. J. Psychiatry* 2010;167 (12):1499–1507.
100. Willour, V.L., Seifuddin, F., Mahon, P.B., Jancic, D., Pirooznia, M., Steele, J., Potash, J.B.,. *Genome-wide association study of attempted suicide.* *Mol. Psychiatry* 2012;17 (4):433–444.
101. Stein, M.B., Ware, E.B., Mitchell, C., Chen, C.-Y., Borja, S., Caj, T., Smoller, J.W.,. *Genome-wide association studies of suicide attempts in U.S. soldiers.* *Am. J. Med. Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2017;174 (8), 786–797.
102. Serafini G, Hayley S, Pompili M, Dwivedi Y, Brahmachari G, Girardi P, Amore M. *Hippocampal neurogenesis, neurotrophic factors and depression: possible therapeutic targets?* *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(10):1708-21.
103. Erlangsen A, Appadurai V, Wang Y, Turecki G, Mors O, Werge T, et al. *Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: a population-based genome-wide association study.* *Mol Psychiatry.* 2018 Aug 16.
104. Andriessen K, Videtic-Paska A. *Genetic Vulnerability as a Distal Risk Factor for Suicidal Behaviour: Historical Perspective and Current Knowledge.* *ZdrVarst.* 2015;54(3):238-51.
105. Lorea-Conde I y Molero, P. *Implicaciones de los mecanismos epigenéticos en el desarrollo y tratamiento de los trastornos de la personalidad.* *Actas Esp Psiquiatr* 2015;43(2):42-50
106. Roy B, Dwivedi Y. *Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective.* *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;72:10-27.
107. 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*, 2003;23(4-5), 637-649.
108. Gross JA, Fiori LM, Labonte B, Lopez JP, Turecki G. *Effects of promoter methylation on increased expression of polyamine biosynthetic genes in suicide.* *J. Psychiatr. Res.* 2013 ;47(4):513–519.
109. Sequeira, A., Gwadry, F.G., Canetti, L., Gingras, Y., Casero, R.A., Rouleau, G., et al. *Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression.* *Archives of general psychiatry*, 2006; 63(1):35-48
110. Limon A, Mamdani F, Hjelm BE, Vawter MP, Sequeira A. *Targets of polyamine dysregulation in major depression and suicide: activity-dependent feedback, excitability, and neurotransmission.* *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016;66:80–91.
111. Fiori LM, Turecki G. *Epigenetic regulation of spermidine/spermine N1-acetyltransferase (SAT1) in suicide.* *J. Psychiatr. Res.* 2011;45:1229–1235.
112. Squassina A, Manchia M, Chillotti C, Deiana V, Congiu D, Paribello F, et al. *Differential effect of lithium on spermidine/spermine N1-acetyltransferase expression in suicidal behaviour.* *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(10):2209-18.
113. Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, Videtic A, Ferraro A, Carli V, et al. *Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects.* *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):258-67.
114. Kang HJ, Kim JM, Lee JY, Kim SY, Bae KY, Kim SW, et al. *BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients.* *J Affect Disord.* 2013;151(2):679-85.
115. Kim JM, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Kim HR et al. *Association of BDNF promoter methylation and genotype with suicidal ideation in elderly Koreans.* *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(10):989-96.
116. Kim JM, Kang HJ, Kim SY, Kim SW, Shin IS, Kim HR, et al. *BDNF promoter methylation associated with suicidal ideation in patients with breast cancer.* *Int J Psychiatry Med.* 2015;49(1):75-94.
117. Ernst C, Deleva V, Deng X, Sequeira A, Pomarenski A, Klempan T, et al. *Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers.* *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(1):22-32.
118. Maussion G, Yang J, Yerko V, Barker P, Mechawar N, Ernst C, Turecki G. *Regulation of a truncated form of tropomyosin-related kinase B (TrkB) by Hsa-miR-185* in frontal cortex of suicide completers.* *PLoS One.* 2012;7(6):e39301.
119. Brodsky BS. *Early Childhood Environment and Genetic Interactions: the Diathesis for Suicidal Behavior.* *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(9):86.

120. McGowan, P. O., et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 2009, 12(3), 342-8.
121. Pandey GN, Rizavi HS, Zhang H, Bhaumik R, Ren, X. The expression of the suicide-associated gene SKA2 is decreased in the prefrontal cortex of suicide victims but not of nonsuicidal patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016; 19(8).
122. Kaminsky Z; Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder; *Translational Psychiatry*; 2015; 5; e657.
123. Roy B, Shelton RC, Dwivedi Y. DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. *J. Psychiatr. Res.* 2017;89:115–124.
124. Jokinen J, Boström AE, Dadfar A, Ciuculete DM, Chatzittofis A, Åsberg M, Schiöth HB. Epigenetic Changes in the CRH Gene are Related to Severity of Suicide Attempt and a General Psychiatric Risk Score in Adolescents. *EBioMedicine.* 2018;27:123-133.
125. Klempan, T.A., Ernst, C., Deleva, V., Labonte, B., Turecki, G., Characterization of QKI gene expression, genetics, and epigenetics in suicide victims with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 2009;66(9):824–831
126. Burns SB, Szyszkowicz JK, Luheshi GN, Lutz PE, Turecki G. Plasticity of the epigenome during early-life stress. *Semin Cell Dev Biol.* 2018;77:115-132.
127. Koyama Y. Functional alterations of astrocytes in mental disorders: pharmacological significance as a drug target. *Front. Cell. Neurosci.* 2015;9:261.
128. Nagy C, Torres-Platas SG, Mechawar N, Turecki G. Repression of Astrocytic Connexins in Cortical and Subcortical Brain Regions and Prefrontal Enrichment of H3K9me3 in Depression and Suicide. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(1):50-57.
129. Turecki, G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014;15:802–816.
130. Hunnerkopf R, Grassl J, Thome J: [Proteomics: biomarker research in psychiatry]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007, 75:579–586.
131. Schlicht K, Büttner A, Siedler F, Scheffer B, Zill P, Eisenmenger W, Ackenheil M, Bondy B: Comparative proteomic analysis with postmortem prefrontal cortex tissues of suicide victims versus controls. *J Psychiatr Res* 2007, 41:493–501.
132. Webster MJ, Knable MB, Johnston-Wilson N, Nagata K, Inagaki M, Yolken RH: Immunohistochemical localization of phosphorylated glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex and hippocampus from patients with schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Brain Behav Immun* 2001;15:388–400.
133. Pae CU, Yoon SJ, Patkar A, Kim JJ, Jun TY, Lee C, Paik IH: Manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) gene polymorphism and mood disorders: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1326–1329.
134. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003; 121:109–122.
135. Brunner J, Bronisch T, Uhr M, Ising M, Binder E, Holsboer F, Turck CW: Proteomic analysis of the CSF in unmedicated patients with major depressive disorder reveals alterations in suicide attempters. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:438–440.
136. Bani-Fatemi, A, et al. No interaction between polygenic scores and childhood trauma in predicting suicide attempt in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biol. Psychiatry*, 2019, 89, 169-173
137. Domínguez-Baleón, et al. Neuroimaging Studies of Suicidal Behavior and Non-suicidal Self-Injury in Psychiatric Patients: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 2018;9; 500.
138. Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda AL et al. Frontolimbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 360–366.
139. Renteria, ME, et al. Subcortical brain structure and suicidal behavior in major depressive disorder: a meta-analysis from the ENIGMA-MMD working group. *Trans. Psychiatry*; 2017; 7; e1116.
140. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, Sämann P, Frodl T, Jahanshad N, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 2016;21:806-812.
141. Suh JS, Schneider MA, Minuzzi L, MacQueen GM, Strother SC, Kennedy SH, Frey BN. Cortical thickness in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;88:287-302.
142. Benedetti F, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, Falini A, Colombo C, Smeraldi E. Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):139-47.
143. Jollant F, Wagner G, Richard-Devantoy S, Köhler S, Bär KJ, Turecki G, Pereira F. Neuroimaging-informed phenotypes of suicidal behavior: a family history of suicide and the use of a violent suicidal means. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):120-30

144. Bijttebier, S., Caeyenberghs, K., van den Ameele, H., Achten, E., Rujescu, D., Titeca, K., et al., 2015. *The vulnerability to suicidal behavior is associated with reduced connectivity strength.* *Front. Hum. Neurosci.* 9, 632. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00632>.
145. Kang, H. J., et al. . *Genetic predisposition toward suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome.* *Oncotarget*, 2017; 8(55), 94951-94958. doi:10.18632/oncotarget.21661
146. Dombrowski AY, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Siegle GJ. *Reward signals, attempted suicide, and impulsivity in late-life depression.* *J.A.M.A. Psychiatry* 2013;70(10):1020–1030.
147. Pan LA, Hassel S, Segreti AM, Nau SA, Brent DA, Phillips ML. *Differential patterns of activity and functional connectivity in emotion processing neural circuitry to angry and happy faces in adolescents with and without suicide attempt.* *Psychol. Med.* 2013;43:2129–2142.
148. Olie E, Jollant F, Deverdun J, de Champfleur NM, Cyprien F, Le Bars E, et al. *The experience of social exclusion in women with a history of suicidal acts: a neuroimaging study.* *Sci. Rep.* 2017;7(1):89.
149. Sublette ME, Milak MS, Galfalvy HC, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. *Regional brain glucose uptake distinguishes suicide attempters from non-attempters in major depression.* *Arch. Suicide Res.* 2013; 17:434–437.
150. Desmyter S, Bijttebier S, van Heeringen K. *The role of neuroimaging in our understanding of the suicidal brain.* *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(7):921-9.
151. Myung W, Han CE, Fava M, Mischoulon D, Papa kostas GI, Heo JY et al. *Reduced frontal-subcortical white matter connectivity in association with suicidal ideation in major depressive disorder.* *Transl Psychiatry.* 2016;6(6):e835.
152. Oquendo MA, Galfalvy H, Sullivan GM, Miller JM, Milak MM, Sublette ME, et al. *Positron Emission Tomographic Imaging of the Serotonergic System and Prediction of Risk and Lethality of Future Suicidal Behavior.* *JAMA Psychiatry.* 2016;73(10):1048-1055.
153. Kim K, Kim SW, Myung W, Han CE, Fava M, Mischoulon D et al. *Reduced orbitofrontal-thalamic functional connectivity related to suicidal ideation in patients with major depressive disorder.* *Sci Rep.* 2017;7(1):15772.
154. Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. *Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims.* *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 577–79.
155. Pandey GN. *Biological basis of suicide and suicidal behavior.* *Bipolar Disord.* 2013;15(5):524-41.
156. Turecki G, Brent DA. *Suicide and suicidal behaviour.* *Lancet.* 2016;387(10024):1227-39
157. Labonte B, Yerko V, Gross J, Mechawar N, Meaney MJ, Szyf M et al. *Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse.* *Biol Psychiatry* 2012; 72:41–48.
158. Gould TD, Georgiou P, Brenner LA, Brundin L, Can A, Courtet P, et al. *Animal models to improve our understanding and treatment of suicidal behavior.* *Transl Psychiatry.* 2017;7(4):e1092.
159. Perroud, N., Neidhart, E., Petit, B., Vessaz, M., Laforge, T., Relecom, C., et al. *Simultaneous analysis of serotonin transporter, tryptophan hydroxylase 1 and 2 gene expression in the ventral prefrontal cortex of suicide victims.* *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010;153, 909–918.
160. Pawlak J, Dmistrz-Weglarz M, Wilkosc M, Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Zaremba D, et al. *Suicide behavior as a quantitative trait and its genetic background.* *J AffectDisord.* 2016; 206:241-250.
161. Basak AK, Chatterjee T. *Structural and Neurochemical Alterations in Brain Regions of Depression and Suicide Patients.* *Clin Depress.* 2016;2(3):117.
162. Mann JJ et al. *A Review of prospective studies of biologic predictors of suicidal behavior in mood disorders.* *Archives of Suicide research*, 2007; 11:3-16.
163. Chatzitofis A, et al. *CGSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters.* *Euro Neuropsychopharmacology*, 2013, 23;10; 1280-1287.
164. Mislav B, Dalibor K, Zlatko T, Arijana L, Vlasta V, et al. *Brainstem raphe lesion in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography.* *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 203-208.
165. Mann J. J. *The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour.* *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 2013, 368(1615), 20120537.
166. Sullivan GM, Oquendo MA, Milak M, Miller JM, Burke A, Ogden RT, et al. *Positron emission tomography quantification of serotonin(1A) receptor binding in suicide attempters with major depressive disorder.* *JAMA Psychiatry.* 2015;72(2):169-78.

167. Menon V, Kattimani S. Suicide and Serotonin: Making Sense of Evidence. *Indian J Psychol Med.* 2015;37(3):377-8.
168. Shelton RC, Sanders-Bush E, Manier DH, Lewis DA: Elevated 5-HT 2A receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A. *Neuroscience* 2009;158:1406–1415.
169. Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM. Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry.* 1995;152(6):850-855.
170. Purselle DC, Nemeroff CB. Serotonin transporter: a potential substrate in the biology of suicide. *Neuropsychopharmacology* 2003;28,613–619.
171. Consoloni JL, et al. Serotonin transporter gene expression predicts the worsening of suicidal ideation and suicide attempts along and long-term follow-up of a Major Depressive Episode. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018, 28, 3, 401-414.
172. Soliman A, Bagby RM, Wilson AA, Miler L, Clark M, Rusjan Pet al. Relationship of monoamine oxidase A binding to adaptive and maladaptive personality traits. *Psychol. Med.* 2011;41:1051–1060.
173. Oquendo MA, Sullivan GM, Sudol K, Baca-Garcia E, Stanley BH, Sublette ME, Mann JJ. Toward a biosignature for suicide. *Am J Psychiatry.* 2014;171(12):1259-77.
174. Galfalvy H, Currier D, Oquendo MA, Sullivan G, Huang YY, John Mann J. Lower CSF MHPG predicts short-term risk for suicide attempt. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(10):1327-35.
175. Pandey GN, Dwivedi Y. Peripheral Biomarkers for Suicide. In: Dwivedi Y, editor. *The Neurobiological Basis of Suicide.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012. Chapter 20.
176. Gross-Isseroff R, Dillon KA, Fieldust SJ, Biegon A. Autoradiographic analysis of alpha 1-noradrenergic receptors in the human brain postmortem: effect of suicide. *Arch Gen Psychiatry.* 1990; 47:1049–1053
177. Arango V, Ernsberger P, Sved AF, Mann JJ. Quantitative autoradiography of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors in the cerebral cortex of controls and suicide victims. *Brain Res.* 1993; 630:271–282
178. García-Sevilla JA, Escribá PV, Ozaita A, La Harpe R, Walzer C, Eytan A, Guimón J. Up-regulation of immunolabeled alpha2A-adrenoceptors, Gi coupling proteins, and regulatory receptor kinases in the prefrontal cortex of depressed suicides. *J Neurochem.* 1999; 72(1):282-91
179. Escribá PV, Ozaita A, García-Sevilla JA. Increased mRNA expression of alpha 2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(8):1512-21.
180. Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased serotonin2 and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43:954–959.
181. Little KY, Clark TB, Ranc J, Duncan GE. Beta-adrenergic receptor binding in frontal cortex from suicide victims. *Biol Psychiatry.* 1993; 34:596–605
182. Klimek V, Stockmeier C, Overholser J, Meltzer HY, Kalka S, Dilley G, Ordway GA. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J Neurosci.* 1997; 17:8451–8458.
183. Dunlop, B et al. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of gen. psychiatry* 2007, 64; 327-337.
184. Roy A, Karoum F, Pollack S. Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 447-50.
185. Pitchot W, Reggers J, Pinto E, Hansenne M, Fuchs S, Pirard S, Ansseau M. Reduced dopaminergic activity in depressed suicides. *Psychoneuroendocrinology.* 2001; 26:331–335.
186. Fitzgerald ML, Kassir SA, Underwood MD, Bakalian MJ, Mann JJ, Arango V. Dysregulation of Striatal Dopamine Receptor Binding in Suicide. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(4):974-982.
187. Nowak G, Ordway GA, Paul IA: Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995, 675:157–164.
188. Nowak G, Szewczyk B, Sadlik K, Piekoszewski W, Trela F, Florek E, Pilc A: Reduced potency of zinc to interact with NMDA receptors in hippocampal tissue of suicide victims. *Pol J Pharmacol* 2003, 55:455–459.
189. Zhao J, Verwer RW, van Wamelen DJ, Qi XR, Gao SF, Lucassen PJ, Swaab DF. Prefrontal changes in the glutamate-glutamine cycle and neuronal/glial glutamate transporters in depression with and without suicide. *J Psychiatr Res.* 2016;82:8-15.
190. Freed WJ, Dillon-Carter O, Kleinman JE: Properties of [3H]AMPA binding in postmortem human brain from psychotic subjects and controls: increases in caudate nucleus associated with suicide. *Exp Neurol* 1993, 121:48–56.
191. Noga JT, Hyde TM, Herman MM, Spurney CF, Bigelow LB, Weinberger DR, Kleinman JE: Glutamate receptors in the postmortem striatum of schizophrenic, suicide, and control brains. *Synapse* 1997, 27:168–176.

192. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Anisman H: *Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region.* J Neurosci 2004, 24:1478-1485
193. Poulter MO, Du L, Weaver IC, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, Szyf M, Anisman H: *GABAA receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes.* Biol Psychiatry 2008, 64:645-652
194. Ghosal S, Hare B, Duman RS. *Prefrontal Cortex GABAergic Deficits and Circuit Dysfunction in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Stress and Depression.* Curr Opin Behav Sci. 2017;14:1-8.
195. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Dwivedi Y. *Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims.* Int J Neuropsychopharmacol. 2008; 162. 11:1047-1061.
196. Dwivedi Y. *Brain-Derived Neurotrophic Factor in Suicide Pathophysiology.* En *The Neurobiological Basis of Suicide.* Dwivedi Y, editor. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012; chapter 8.
197. Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, Conley RR. *Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins.* Biol Psychiatry. 2005; 58:315-324.
198. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. *Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs.* Brain Res Mol Brain Res. 2005; 136:29-37.
199. Dwivedi Y, Rizavi HS, Zhang H, Mondal AC, Roberts RC, Conley RR, Pandey GN. *Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain: effect of suicide.* Biol Psychiatry. 2009; 65:319-328.
200. Serafini G, Pompili M, Elena Seretti M, Stefani H, Palermo M, Coryell W, Girardi P. *The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review.* Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(12):1672-86.
201. Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, Cisneros-Trujillo S, Mann JJ, Sublette ME. *The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior.* Psychoneuroendocrinology. 2016 ;63:296-310.
202. Dieperink E, Ho SB, Tetrick L, Thuras P, Dua K, Willenbring ML. *Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C.* Gen Hosp Psychiatry. 2004; 26:237-240.
203. Qin P, Mortensen PB, Waltoft BL, Postolache TT. *Allergy is associated with suicide completion with a possible mediating role of mood disorder - a population-based study.* Allergy. 2011; 66:658-664.
204. Woo JM, Gibbons RD, Qin P, Komarow H, Kim JB, Rogers CA, Mann JJ, Postolache TT. *Suicide and prescription rates of intranasal corticosteroids and nonsedating antihistamines for allergic rhinitis: an ecological study.* J Clin Psychiatry. 2011; 72:1423-1428.
205. Black C, Miller BJ. *Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients.* Biol Psychiatry. 2015; 78:28-37.
206. Ducasse D, Olie E, Guillaume S, Artero S, Courtet P. *A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior.* Brain Behav Immun. 2015; 46:203-211.
207. Miná VA, Lacerda-Pinheiro SF, Maia LC, Pinheiro RF Jr, Meireles CB, de Souza SI, Reis AO, Bianco B, Rolim ML. *The influence of inflammatory cytokines in physiopathology of suicidal behavior.* J Affect Disord. 2015;172:219-30.
208. Gelenberg AJ. *Depression symptomatology and neurobiology.* J Clin Psychiatry. 2010; 71:e02.
209. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. *Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits.* Depress Anxiety. 2013; 30:297-306
210. Ding Y, Lawrence N, Olié E, Cyprien F, le Bars E, Bonafé A, Phillips ML, Courtet P, Jollant F. *Prefrontal cortex markers of suicidal vulnerability in mood disorders: a model-based structural neuroimaging study with a translational perspective.* Transl Psychiatry. 2015; 5:e516.
211. Lotrich FE, Ferrell RE, Rabinovitz M, Pollock BG. *Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism.* Biol Psychiatry. 2009; 65:344-348.
212. Sublette ME, Galfalvy HC, Fuchs D, Lapidus M, Grunebaum MF, Oquendo MA, Mann JJ, Postolache TT. *Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder.* Brain Behav Immun. 2011; 25:1272-1278.
213. De Berardis D, Fornaro M, Valchera A, Cavuto M, Perna G, Di Nicola M, et al. *Eradicating Suicide at Its Roots: Preclinical Bases and Clinical Evidence of the Efficacy of Ketamine in the Treatment of Suicidal Behaviors.* Int J Mol Sci. 2018;19(10).
214. Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto K, Hatch JP, Peluso MA, Nery FG, et al. *A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity.* Hum Brain Mapp 2009;30:1188-95.

215. Zhang H, Chen Z, Jia Z, Gong Q. Dysfunction of neural circuitry in depressive patients with suicidal behaviors: a review of structural and functional neuroimaging studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;53:61-6.
216. Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Schultz CC, Sauer H, Schlosser RG. Structural brain alterations in patients with major depressive disorder and high risk for suicide: evidence for a distinct neurobiological entity? *Neuroimage* 2011;54:1607-14.
217. Pan LA, Batezati-Alves SC, Almeida JR, Segreti A, Akkal D, Hassel S, et al. Dissociable patterns of neural activity during response inhibition in depressed adolescents with and without suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:602-11.
218. Hercher C, Canetti L, Turecki G, Mechawar N. Anterior cingulate pyramidal neurons display altered dendritic branching in depressed suicides. *J Psychiatr Res* 2010;44: 286-93.
219. Baez-Mendoza R, Schultz W. The role of the striatum in social behavior. *Front Neurosci* 2013;7:233.
220. Lai CH. Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Psychiatry Res* 2013;211:37-46.
221. Marchand WR, Lee JN, Johnson S, Thatcher J, Gale P, Wood N, et al. Striatal and cortical midline circuits in major depression: implications for suicide and symptom expression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:290-9.
222. Dombrowski AY, Siegle GJ, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Aizenstein H. The temptation of suicide: striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late-life depression. *Psychol Med* 2012;42:1203-15.
223. Mahon K, Burdick KE, Wu J, Ardekani BA, Szeszko PR. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2012;14:80-9.
224. Miller JM, Hesselgrave N, Ogden RT, Sullivan GM, Oquendo MA, Mann JJ, et al. Positron emission tomography quantification of serotonin transporter in suicide attempters with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74:287-95
225. Referencias Adicionales
226. Du L, Zeng J, Liu H, Tang D, Meng H, Li Y, Fu Y. Fronto-limbic disconnection in depressed patients with suicidal ideation: A resting-state functional connectivity study. *J Affect Disord*. 2017;215:213-217.
227. Ernst C, Chen ES, Turecki G. Histone methylation and decreased expression of TrkB.T1 in orbital frontal cortex of suicide completers. *Mol Psychiatry*. 2009;14(9):830-2.FSME: <https://www.fsme.es/observatorio-del-suicidio-2016/espana-suicidios-2016/>. Consultado 3/08/2018.
228. Jones, P.A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat. Rev. Genet*, 2012;13:484-492.
229. Roy A, Hodgkinson CA, Deluca V, Goldman D, Enoch MA. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *J. Psychiatr. Res*. 2012; 46(1):72-79.

**RESULTADOS DE
INVESTIGACIONES EN
CURSO SOBRE CONDUCTA
SUICIDA**

IV

¿Son útiles los marcadores de inflamación periférica en la prevención del comportamiento suicida?

8

J. Rodríguez-Revuelta, I. Abad, A. Velasco, L. de la Fuente, L. González-Blanco, F. del Santo, Isabel Menéndez-Miranda, L. García-Alvarez, P. García-Portilla, P.A. Sáiz, J. Bobes

El suicidio es un comportamiento de alta complejidad en el que se involucran múltiples factores de índole biológica, psicológica y social en posible interrelación. Sin caer en la simplificación, cabe señalar que observaciones clínicas y epidemiológicas han sugerido la posibilidad de que uno de esos factores influyentes podría ser el sistema inmune y más específicamente el sistema inflamatorio.

En los últimos años han proliferado los estudios que relacionan el sistema inmune con enfermedades neurológicas como la enfermedad de parkinson, alzheimer o la esclerosis múltiple¹⁻⁴ y psiquiátricas como el trastorno bipolar,⁵ la esquizofrenia,⁶ la depresión⁷ y el comportamiento suicida.⁸

¿EXISTE RELACIÓN ENTRE EL COMPORTAMIENTO SUICIDA Y EL SISTEMA INMUNITARIO?

El sistema inmunitario es el encargado de la defensa del organismo frente a agentes externos. La inflamación es una respuesta inespecífica de dicho sistema ante agresiones del medio y tiene como objetivo aislar y destruir al agente patógeno además de reparar el tejido afectado. La neuroinflamación que aparece en las enfermedades neuropsiquiátricas puede relacionarse con la activación de la microglía cerebral, células inmunes del sistema nervioso central, que segregarían, entre otras sustancias, las citoquinas, proteínas responsables de la comunicación intercelular inmunitaria. Estos mediadores solubles controlan muchas funciones fisiológicas críticas como: diferenciación y maduración celular, respuesta inmune local y sistémica, reparación tisular, hematopoyesis, apoptosis y muchos otros procesos biológicos inmunitarios e inflamatorios.

Las primeras investigaciones que relacionan suicidio y sistema inmunitario surgen de la observación de series de casos de pacientes tratados con citoquinas para enfermedades como la esclerosis múltiple, melanoma o la hepatitis C que presentaban una mayor tasa de ideación y comportamiento suicida.⁹⁻¹¹

Por otro lado, se constató que enfermedades inflamatorias y autoinmunes: como el lupus eritematoso sistémico,¹² la esclerosis múltiple¹³ o enfermedades reumáticas¹⁴ se relacionaban con un aumento de la conducta suicida. En particular, ha suscitado interés el estudio del asma alérgico, se ha visto en muestras epidemiológicas amplias, la posible correlación entre niveles elevados de alérgenos en el aire con las épocas de mayor índice de suicidalidad.¹⁵ También han sido estudiadas, como posibles factores relacionados con conductas

suicidas, infecciones por patógenos que originan respuesta inflamatoria como el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en particular infecciones por *Toxoplasma Gondii*.¹⁶

Se han descrito asimismo, modelos explicativos que tratan de aclarar cómo alteraciones en la respuesta inflamatoria pueden estar relacionadas con la patofisiología de la conducta suicida.¹⁷ Infecciones o situaciones de maltrato en la infancia, entre otras, podrían generar un estado de inflamación sistémica, que darían lugar a una desregulación del eje HPA, que puede retroalimentarse cuando los individuos se enfrentan de nuevo a situaciones de estrés. Por otra parte, este estado inflamatorio conlleva una activación de la indoleamina-2,3-dioxigenasa la enzima encargada de la síntesis de quinurenina a partir del triptófano. La activación de la microglia en diversos lugares del SNC (por ej. córtex prefrontal dorso-lateral, córtex cingulado anterior o tálamo mediodorsal) trae consigo un incremento en la producción de ácido quinolínico [un agonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)] y un descenso en la producción de ácido quinurénico (un antagonista de los receptores NMDA) a partir de la quinurenina. Todo ello llevaría a un incremento en la estimulación de receptores NMDA. Por otro lado, el incremento del metabolismo del triptófano hacía la vía de la quinurenina da lugar a una depleción de los niveles de serotonina, que se relaciona, a su vez, con dimensiones psicopatológicas asociadas con el comportamiento suicida como la impulsividad, agresividad o el pesimismo. Por último, factores estresores agudos, como la enfermedad mental o acontecimientos adversos, podrán actuar sobre esa vulnerabilidad favoreciendo la realización de actos suicidas.¹⁸

Más allá de modelos teóricos, se han encontrado pruebas de la activación de la microglía cerebral en muestras postmortem de pacientes fallecidos por suicidio, independientemente del diagnóstico psiquiátrico que padecieran.¹⁹

Se han analizado la existencia de alteraciones en los niveles de citoquinas en los pacientes con conducta suicida tanto a nivel periférico como a nivel central. Varios estudios meta-analíticos^{20,21} han ahondado en este tema. Más concretamente, Granaca *et al.* (2016) analizan los resultados de 22 estudios publicados previamente, encontrando elevación de interleucina-6 (IL-6), en LCR, sangre y cerebro postmortem, así como niveles bajos de IL-2 en plasma. También se observó que la IL-6 en LCR es más elevada en las tentativas suicidas (TS) violentas que en las no violentas y se correlaciona, de modo prospectivo, con suicidio consumado. En cambio, se hallaron resultados divergentes y no concluyentes para el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), el interferón (IFN- γ), el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), la IL-4, y los receptores de IL-2 solubles.^{20, 21}

¿CAUSALIDAD O EPIFENÓMENO?

Estas observaciones señaladas previamente, respaldan una conexión entre las alteraciones en los niveles de citoquinas y otros marcadores inflamatorios, y el comportamiento suicida. Lo que queda por dilucidar, es la naturaleza de esta relación. Estos hallazgos podrían representar un epifenómeno, en el que el aumento de las concentraciones de citoquinas observadas en las TS, es el resultado de la activación de la respuesta al estrés.²¹ Por ejemplo, el daño físico tisular, que puede existir en las TS más violentas, podría explicar en parte los niveles aumenta-

dos de citoquinas circulantes. De hecho, se ha observado²² mayores niveles de IL-6 en las TS de características más violentas. Sin embargo, los marcadores inflamatorios elevados también están en conexión con una ideación suicida elevada, independientemente de que existan TS previas.²³ Por lo tanto, los aumentos de citoquinas no pueden atribuirse únicamente a las consecuencias fisiológicas de una TS reciente, aunque podrían surgir del estrés y el dolor emocional que desencadenaron el impulso suicida. Por ejemplo, los aumentos en la expresión génica de IL-1 β , IL-6 en plasma²⁴ e IL-2²⁵ ocurren después de una tarea puramente psicológica desafiante. No obstante, la observación de que pacientes que reciben tratamiento para condiciones médicas con citoquinas terapéuticas presentan una mayor tendencia suicida, puede hacernos pensar en que podría existir una relación causal en, al menos, un subconjunto de pacientes.²⁶

¿SON ÚTILES LOS MARCADORES PERIFÉRICOS?

En el momento actual existe clara evidencia de que el sistema nervioso central (SNC) tiene su propio sistema inmune que es independiente del sistema inmunitario periférico, pero en continua transacción con él. La inflamación sistémica puede dar lugar a un incremento de la respuesta inmune en el SNC, pudiendo contribuir a la patogénesis de diferentes déficits neurocognitivos y alteraciones psíquicas.²⁷ En el pasado se consideraba al cerebro como un "órgano inmunológicamente privilegiado", que no podía desarrollar inflamación. Hoy se sabe que los agentes periféricos activan la inmunidad cerebral tanto de forma indirecta como directa atravesando la barrera hematoencefálica (BHE). Se ha objetivado una mayor permeabilidad de la BHE en pacientes suicidas, permitiendo el paso de moléculas pro-inflamatorias que activarían las células inmunitarias propias.²⁸

Esta continua coordinación, entre inmunidad periférica y central, nos hace inferir que ciertos marcadores inflamatorios analizados a nivel periférico, nos orientarían sobre la afectación a nivel central y su posible interrelación con daño cognitivo o conductual.

Como se ha señalado previamente, son muchos los estudios que analizan los niveles de citoquinas circulantes y en LCR en la conducta suicida. No obstante, se sabe que las citoquinas son moléculas de vida media muy corta y de difícil análisis en situaciones de emergencia/ crisis donde es necesario la valoración del riesgo suicida.

En los últimos años, han surgido nuevos indicadores sanguíneos del estado inflamatorio más asequibles y rentables como, el índice de neutrófilos a linfocitos (INL) y de plaquetas a linfocitos (IPL).

Ambos se han utilizado como marcadores pronósticos relacionados con la inflamación/inmunidad en diferentes enfermedades sistémicas, como cáncer, enfermedad coronaria y pancreatitis.²⁹

El estrés y la depresión pueden incrementar el número de neutrófilos y leucocitos y disminuir el número de linfocitos.

Recientemente, algunos estudios han encontrado que INL y IPL están elevados en el trastorno depresivo mayor,^{30, 31} así como en el trastorno bipolar³² y evidencias meta-analíticas han puesto de manifiesto que el INL está más elevado en pacientes con depresión que en controles sanos.³³ Dos estudios recientes incluso sugieren que INL puede ser un marcador de vulnerabilidad suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor o de-

presión bipolar.^{34, 35} Más concretamente, uno de ellos, pone de manifiesto que el INL fue significativamente más elevado en pacientes con depresión y antecedentes de comportamiento suicida que en pacientes deprimidos sin antecedentes suicidas y en controles sanos. Tras la realización del correspondiente modelo de regresión logística, tanto INL como las TS previas fueron incluidos como variables predictoras de suicidio.³⁵

El grupo de investigación de la Universidad de Oviedo-CIBERSAM en trabajo conjunto con el grupo del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Montpellier, ha analizado una muestra de 641 pacientes con depresión mayor con y sin antecedentes de TS. Los pacientes con TS previas presentaban valores significativamente más elevados de INL e IPL (2,37 vs. 1,69, $p=0,000$; 127,12 vs. 111,64, $p=0,000$, respectivamente). Tras la realización de un modelo de regresión logística controlando por edad, sexo y gravedad de la depresión, sólo INL se asoció significativamente con comportamiento suicida previo [$\beta= 0,379$, $p= 0,000$; OR (95% CI)= 1,461 (1,192-1,790)]. Se propone un valor de corte de INL= 1,30 (sensibilidad= 75% y especificidad= 36%). Estos datos sugieren que el uso de INL podría ser una estrategia valiosa, reproducible, de fácil acceso y coste-efectiva para determinar el riesgo de suicidio en pacientes depresivos.

¿PUEDEN SER ÚTILES LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN LA PREVENCIÓN DEL SUICIDIO?

La búsqueda de biomarcadores que puedan ser de utilidad en la predicción del comportamiento suicida y, por tanto, útiles en la prevención del suicidio ha resultado infructuosa hasta la fecha. No obstante, como ya hemos señalado se han hallado ciertos datos prometedores con respecto a los marcadores inflamatorios y la conducta suicida. Chang *et al.*³⁶ en un meta-análisis de estudios longitudinales constataron que los marcadores biológicos evaluados tenían una asociación débil y, en la mayoría de los casos, no significativa con la TS posterior o la muerte por suicidio. Sólo dos factores biológicos específicos siguieron siendo importantes después de controlar el sesgo de publicación; las citoquinas y los bajos niveles de nutrientes del aceite de pescado (omega 3, omega 6, ácido graso mono-saturado y ácido graso saturado). Por tanto el análisis de niveles de marcadores inflamatorios a nivel periférico podría ser útil en la prevención del comportamiento suicida.³⁷

¿LA TEORÍA INFLAMATORIA PUEDE INFLUIR EN EL TRATAMIENTO PREVENTIVO DEL SUICIDIO?

Se cree que hasta en un 90% de los casos de suicidio existe un trastorno psiquiátrico subyacente, lo más adecuado para la prevención por tanto sería tratamiento psicofarmacológico adecuado y específico de la patología de base. Los avances que relacionan suicidio e inflamación han abierto nuevas expectativas en el estudio de fármacos con poder preventivo anti-suicida. Este es el caso de la ketamina y su enantiómero, esketamina, antagonistas del receptor glutamatérgico NMDA, con efectos psicotomiméticos y disociativos previamente utilizado como anestésico y como droga de abuso en determinados ambientes. Esta molécula y su enantiómero está siendo estudiado con prometedores resultados provisionales como fármaco con poder antisuicida.³⁸ Como se ha señalado previamente, la estimulación de la vía de la quineurina por parte del sistema inmunitario, puede provocar la elevación

del ácido quinolínico agonista de receptores de NMDA. Este aumento de ácido quinolínico se ha observado específicamente en la microglía de la circunvolución cingular anterior de víctimas de suicidio con depresión. Esta puede ser la razón de la rápida eficacia observada en la acción de la ketamina y la esketamina en la ideación suicida.^{39, 40}

El uso de fármacos antiinflamatorios en la prevención de la conducta suicida está aún en fases precoces de estudio. Se han observado resultados prometedores con respecto a su potencial como coadyuvantes en el trastorno depresivo tanto uni como bipolar. Desgraciadamente en la mayoría de los ensayos clínicos se excluyen aquellos pacientes con ideación suicida activa (salvo en el caso de la esketamina que si se esté ensayando en pacientes con depresión mayor y riesgo inminente de suicidio de forma específica). Señalar, no obstante, que la mayoría son moléculas antiinflamatorias complejas (**Tabla 1**), con importantes efectos secundarios que precisan de un mayor estudio para ser aplicadas en la clínica diaria.

En resumen, a medida que se poseen más datos acerca del posible papel etiopatogénico de la neuroinflamación en el comportamiento suicida, va surgiendo la posibilidad de nuevas opciones terapéuticas que podrían tener utilidad en la prevención del suicidio en un futuro, quizás no muy lejano.

CONCLUSIÓN

El sistema inmune puede ser un factor implicado en la patofisiología del comportamiento suicida.

Es necesario desarrollar biomarcadores inflamatorios (coste–efectivos) para medir el estado de la respuesta inmune en las personas con riesgo suicida.

Disponemos de nuevas dianas terapéuticas relacionadas con el sistema inmune que pueden ofrecer nuevas alternativas en el abordaje farmacológico del comportamiento suicida.

Tabla 1. Moléculas antiinflamatorias estudiadas como coadyuvante en depresión

4-clorokineurina (4-Cl-KYN): Profármaco bloquea el sitio co-agonista de la glicina del receptor NMDA. Ejerce efectos antidepresivos similares a la ketamina pero no efectos secundarios en modelos animales
Celecoxib: Inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) eficaz como complemento de tratamiento para la depresión disminuye la gravedad y aumenta las tasas de remisión
Infliximab: Anticuerpos monoclonales anti-TNF- α que ha mostrado efectos antidepresivos y Etanercept, otro bloqueante del TNF- α , que mejora los síntomas de la depresión en pacientes con diversas afecciones inflamatorias
Sirukumab: Anticuerpo monoclonal IL-6. Ensayo Clínico Aleatorizado en curso, evalúa la eficacia y la seguridad como coadyuvante en pacientes con depresión
Tocilizumab: Anticuerpo monoclonal, anti-receptor de IL-6, impide el ligado de IL-6. Ensayo Clínico Aleatorizado en marcha para observar eficacia en depresión resistente
Minociclina: Tetraciclina que disminuye la activación microglial, en combinación con puede reducir la gravedad de los síntomas depresivos y psicóticos en depresión resistente al tratamiento.
Pentoxifilina: Inhibidor de la fosfodiesterasa disminuye la expresión de citoquinas proinflamatorias. Ha demostrado que disminuye el comportamiento de tipo depresivo en modelos animales, no en humanos

BIBLIOGRAFÍA

1. Wirth M, et al. Alzheimer's disease neurodegenerative biomarkers are associated with decreased cognitive function but not beta-amyloid in cognitively normal older individuals. En: *J Neurosci*. 2013;33(13):5553–63.
2. Tarkowski E, et al. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. En: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1200–5.
3. Wang Q, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. En: *Translational Neurodegeneration*, 2015; Vol 4:19
4. Lassmann H, et al. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis.(Report). En: *Nat Rev Neurol*. 2012;8(11):647-56.
5. Modabbernia A, et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. En: *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):15–25.
6. Potvin S, et al. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. En: *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):801–8.
7. Dowlati Y, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. En: *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–57.
8. Brundin L, et al. Role of Inflammation in Suicide: From Mechanisms to Treatment. En: *Neuropsychopharmacology*. 2017. 42: 271–83.
9. Schaefer M, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. En: *J Hepatol*. 2012;57(6):1379–90.
10. Rifflet H, et al. [Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C during or after therapy with interferon alpha]. En: *Gastroentérologie Clin Biol*. 1998;22(3):353–7.
11. Lana-Peixoto MA, et al. Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. En: *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3B):721-4.
12. Zakeri Z, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: Iranian experience. En: *Rheumatol Int*. 2012; 32(5):1179-87.
13. Kjoller M, et al. Suicidal ideation and suicide attempts among adult Danes. En: *Scand J Public Health*. 2000;28(1):54–61.
14. Li Z, et al. The prevalence of suicidal ideation and suicide attempt in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. En: *Psychol Heal Med*. 2018; 23(9):1025-36.
15. Postolache TT, et al. Allergy: A risk factor for suicide? En: *Current Treatment Options in Neurology*. 2008.;10(5):363-76.
16. Postolache TT. *Toxoplasma gondii*, the immune system and suicidal behavior: An update. En: *Pteridines [Internet]*. 2012;23(2):72–4.
17. Courtet P, et al. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. En: *World Journal of Biological Psychiatry*. 2016. 17: 564–86.
18. Saiz PA, et al. Los abordajes farmacológicos insuficientes. Encuentros en psiquiatría; En: *Nuevos horizontes en la explicación del suicidio*. Pozuelo de Alarcon Enfoque Editorial. 2018; 9:107-14.
19. Steiner J, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: Elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. En: *J Psychiatr Res*. 2008;42(2):151–7.
20. Ducasse D, et al. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain Behav Immun*. 2015;46:203–211.
21. Ganança L, et al. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. En: *Psychoneuroendocrinology*. 2016.63: 296–310.
22. Lindqvist D, et al. Interleukin-6 Is Elevated in the Cerebrospinal Fluid of Suicide Attempters and Related to Symptom Severity. En: *Biol Psychiatry*. 2009;66(3):287–92.
23. O'Donovan A, et al. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. En: *Depress Anxiety*. 2013;30(4):307–14.
24. Brydon L, et al. Psychological stress activates interleukin-1 β gene expression in human mononuclear cells. En: *Brain Behav Immun*. 2005;19(6):540–6.
25. Wieck A, et al. Pro-inflammatory cytokines and soluble receptors in response to acute psychosocial stress: Differential reactivity in bipolar disorder. En: *Neurosci Lett*. 2014;580:17–21.
26. Dieperink E, et al. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. En: *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;26(3):237–240.

27. Canon ME y Crimmins EM. Sex differences in the association between muscle quality, inflammatory markers, and cognitive decline. *J Nutr Heal Aging*. 2011;15(8):695–8.
28. Bayard-Burfield L, et al. Impairment of the blood-CSF barrier in suicide attempters. En: *Eur Neuropsychopharmacol*. 1996;6(3):195-9.
29. Isaac V, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts mortality in medical inpatients with multiple chronic conditions. En: *Med (United States)*. 2016;95(23):e3832.
30. Demir S, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. En: *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2253-58.
31. Kayhan F, et al. Relationships of neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res*. 2017; 247:332-5.
32. Çakır U, et al. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: A preliminary study. En: *Psychiatr Danub*. 2015;27:180-84.
33. Mazza MG, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. En: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;84:229-36.
34. Ivković M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry*. 2016; 66:87-95.
35. Ekinci O, Ekinci A. The connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. En: *Nord J Psychiatry*. 2017; 71:574-80.
36. Chang BP, et al. Biological risk factors for suicidal behaviors: a meta-analysis. En: *Transl Psychiatry*. 2016;6(9):e887.
37. Chang CC, et al. The relationships of current suicidal ideation with inflammatory markers and heart rate variability in unmedicated patients with major depressive disorder. En: *Psychiatry Res*. 2017; 258:449-56.
38. DiazGranados Nancy. Rapid Resolution of Suicidal Ideation after a Single Infusion of an NMDA Antagonist in Patients with Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. En: *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1605–11.
39. Canuso CM, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. En: *American J Psychiatry*. 2018;175(7):620–30.
40. Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(8):1127–31.

Características comportamentales en el suicidio consumado estudiadas a través de la autopsia psicológica

9

D. de la Vega Sánchez, J. Guija Villa, L. Giner Jiménez

LA AUTOPSIA PSICOLÓGICA

La Autopsia Psicológica (AP) es un instrumento que nos permite llevar a cabo una exploración retrospectiva de personas fallecidas y las circunstancias en las que se produjo su muerte.¹ Esta herramienta resulta confiable en el estudio de las variables que rodean al suicidio, como son los trastornos mentales, la personalidad, las dificultades, la dinámica de sus vidas, los antecedentes médicos, estilos de afrontamiento, entre otras características. Para ello se llevan a cabo entrevistas a terceras personas que conocieron al fallecido en vida, íntimamente o profesionalmente y la revisión de cualquier documento relacionado con la salud de la persona. Como si de un arqueólogo se tratara se indaga en la información del fallecido para intentar reconstruir las circunstancias en las que se produce la muerte, con especial énfasis en el estado mental de la persona fallecida.

Las preguntas que surgen cuando se habla de un estudio de AP son si realmente funciona, si de verdad sirve para diagnosticar o mediar variables relacionadas con el suicidio, preguntas a las que tanto la literatura como nuestra experiencia dan una respuesta afirmativa. El grupo de Schenider y cols compararon los resultados de entrevistar a informadores con los resultados de entrevistar directamente al sujeto (mediante las SCID I y II con criterios DSM IV).² Los coeficientes Kappa fueron superiores a 0,84 al medir la mayoría de los trastornos del Eje I, y superiores a 0,65 al medir los trastornos del Eje II. En otro trabajo de Kelly y Mann, compararon los diagnósticos realizados en vida por psiquiatras con los obtenidos a través de la autopsia psicológica en 131 sujetos (mediante la SCID I y II utilizando criterios DSM-III TR).³ Obtuvieron un valor de Kappa de 0,85 en los trastornos del Eje I y de 0,65 en los del Eje II. No hay unos estándares cerrados respecto a la interpretación de los coeficientes Kappa pero podemos admitir que en los estudios de Psiquiatría los coeficientes kappa superiores a 0,7 se consideran de alta fiabilidad, mientras que resultados menores de 0,5 son considerados bajos. Y más evidente resultan los resultados anteriores si los comparamos con trabajos que hayan estudiado la concordancia de los diagnósticos en sujetos vivos, en estos trabajos el empleo de estas mismas herramientas diagnósticas (SCID) obtuvo unos coeficientes kappa se situaron entre 0,71 y 0,74 (22;23), siendo también mayores en el eje I que en el II.⁴

Además, la validez del método ha sido demostrada con diversas escalas diagnósticas: tanto con la Entrevista Clínica Estructurada para los Diagnósticos del Eje I y II (SCIDI y SCID II)(3), como con la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI).⁵ Así mismo ha demostrado su validez en población occidental (los estudios antes mencionados), china,⁶ brasileña,⁷ india⁸ o esquimal,⁹ lo que avala el uso universal del método.

EL PROYECTO FRIENDS

El estudio FRIENDS (Factores de Riesgo EN Defunciones por Suicidio) es el fruto de una estrecha colaboración entre el Instituto de Medicina Legal de Sevilla y del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Sevilla.

En Sevilla se da la peculiaridad de que todas las autopsias están centralizadas en un único servicio, el de Patología, perteneciente al Instituto de Medicina Legal, con un equipo reducido y coordinado, lo que podemos acceder de forma fiable a la muestra de suicidas de nuestra provincia. Por su parte los controles son muertes en que se realiza la autopsia en las que se descarte un suicidio, desde accidentes de tráfico a eventos vasculares en personas sin factores de riesgo conocidos. Por motivos judiciales, las muertes homicidas no entran entre los posibles controles. Todas las entrevistas son llevadas a cabo por psiquiatras y psicólogos especialmente entrenados en la realización de esta técnica.

PERSONALITY DISORDERS AND HEALTH PROBLEMS DISTINGUISH SUICIDE ATTEMPTERS FROM COMPLETERS IN A DIRECT COMPARISON^o

En este estudio se compararon las características entre intentos de suicidio (IS, n=446) y suicidios consumados (SC, n=190), y fue llevado a cabo en colaboración con los Hospitales de Puerta del Hierro y la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

Los resultados muestran características comunes entre ambas muestras, y lo que es más importante, matices que nos permiten establecer rasgos que los diferencian.

Así por ejemplo, tanto en IS como en SC, la prevalencia de trastornos mentales es muy elevada, superiores al 80% tanto en IS como SC en el eje I, en torno a l 70% en el eje II. En los hombres, el TUS por alcohol parece distinguir a los SC (30,7%) de los IS (17%), con las implicaciones preventivas que esto tiene. En las mujeres la diferencia más importante a encontramos entre las prevalencias del Ep. Depresivo mayor (IS=54,2%, SC=73,3%) y de la Distimia (IS=12,2%, SC=26,7%).

Respecto a los trastornos de personalidad, los más prevalentes en IS fueron el trastorno límite (33,8% en IS femeninos, 34,7% en IS masculinos) y el evitativo (33,4% en IS masculinos y 35,3% en IS masculinos), en las mujeres suicidas destacan: el trastorno límite (22,2%), obsesivo compulsivo (22,2%) y narcisista (22,2%), mientras que en los hombres sobresalió el narcisista (24,7%). A destacar también las elevadas prevalencias de T. Paranoide en todos los grupos, entre el 15-25%, cuando en la población general se estiman en <3%.

Como era de esperar, los intentos de suicidio presentaban mayores puntuaciones en impulsividad medidos por la escala de impulsividad de Barratt, en mujeres 58,03 (55,52-60,55) en IS frente a 43,44 (37,64-49,24) en SC, y en los hombres 59,14 (55,62-62,66) en IS frente a 49,28 (46,06-52,51) en SC. Por el contrario, los SC puntuaban mayor en la Escala de Intencionalidad Suicida de Beck, en mujeres 12,36 (11,73-12,98) en IS frente a 19,18 (17,61-20,75) en SC, y en los hombres 13,97 (13,08-14,85) en IS frente a 21,22 (20,36-22,07) en SC.

Mediante un modelo de regresión logística se identificaron las variables que mejor distinguían ambos grupos siendo éstas la presencia de un trastorno narcisista (OR=21,38; 6,75-

Tabla 1. Comparación entre suicidas e intentos de suicidio (modificado de Giner¹⁰)

	Mujeres			Hombres		
	IS	SC	Sig.	IS	SC	Sig.
Eje I	84.5	88.9	ns	85.3	78.0	ns
Abuso de alcohol	7.5	11.1	ns	17.0	30.7	FET p=0.007
Dependencia alcohol	7.1	8.9	ns	23.1	22.7	ns
T. psicótico (actual)	3.1	2.2	ns	4.1	5.3	ns
Ep. depresivo mayor (actual)	54.2	73.3	FET p=0.016	62.3	55.7	ns
Ep. depresivo mayor (pasado)	27.3	24.4	ns	39.1	16.0	FET p=0.002
Agorafobia	6.1	0.0	ns	3.4	0.0	FET p=0.028
Fobia social	9.2	0.0	FET p=0.034	6.8	0.7	FET p=0.005
Eje II	73.3	71.1	ns	76.0	65.8	ns
Paranoide	19.9	20.0	ns	24.7	15.1	FET p=0.042
Esquizotípico	5.4	2.2	ns	6.7	1.3	FET p=0.035
Histriónico	14.5	20.0	ns	15.3	6.7	FET p=0.026
Narcicista	1.7	22.2	FET p<0.001	8.0	24.7	FET p<0.001
Límite	33.8	22.2	ns	34.7	11.3	FET p<0.001
Evitativo	33.4	17.8	FET p=0.038	35.3	12.7	FET p<0.001
Hª Familiar de IS	22.3	17.8	ns	18.0	20.8	ns
Hª familiar de SC	9.6	26.7	FET p=0.005	7.0	29.1	FET p<0.001
Hª personal de IS	49.2	68.9	FET p=0.019	38.0	42.0	ns

67,71), la presencia de eventos adversos relacionados con la salud (OR=20,62; 5,6-75-95), el sexo masculino (OR=9,61; 4,43-2087), el abuso de alcohol (OR=5,75; 2,32-14,22), eventos adversos vitales estresantes (OR=5,46; 2,66-11,24), estar jubilado (OR=5,38; 1,61-17,98) frente a otras situaciones laborales, historia familiar de suicidio (OR=4,63; 1,84-11,65), y los eventos adversos laborales (OR=2,51; 1,16-5,4) y matrimoniales (OR=2,52; 1,17-5,44).

Estos resultados apuntan a la existencia de dos poblaciones distintas, la de los intentos y la de los suicidios consumados, con sus características diferenciadoras. El conocer estas diferencias nos puede permitir identificar mejor los sujetos con más riesgos, pero también nos debe hacer plantearnos que los programas de prevención del suicidio se elaboren teniendo en cuenta que estamos ante poblaciones distintas con necesidades terapéuticas distintas.

TABACO Y SUICIDIO

En torno al 30% de la población española consume tabaco diariamente,¹¹ estando además asociado al de otros tóxicos, lo que aumenta el riesgo potencial de morbi-mortalidad.¹² Además, se ha observado una clara relación entre tabaco y trastorno mental, en esquizofrenia,¹³ trastorno bipolar¹⁴ o trastorno depresivo.¹⁵

También se ha asociado el tabaco con el suicidio, como lo refleja un reciente metanálisis que incluyó 43 estudios epidemiológicos y en los que se encontraron un mayor riesgo de ideación suicida (OR 2,04; 95% CI: 1,59; 2,50), intento suicida (OR 2,49; 95% CI: 2,00; 2,98) o

suicidio consumado (OR 1,49; 95% CI: 0,97; 2.00)¹⁶ en los fumadores, tanto en activo como con historia pasada.

Sin embargo, el que exista una asociación no quiere decir que ésta se causal: el tabaco se asocia a otros factores de riesgo del suicidio como son el los trastornos por uso de sustancias, abuso sexual/físico,¹⁷ a enfermedades somáticas graves como el cáncer, la enfermedad cardiovascular o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹⁸ Por lo tanto, no queda claro si la acción sobre el suicidio es directa o está mediada a través de otros factores de riesgo bien documentados.

Con el objetivo de arrojar más luz sobre esta posible relación causal entre tabaco y suicidio consumado analizamos una muestra de 320 sujetos, 210 suicidios y 110 controles, empleando el método de la autopsia psicológica.

Creamos cuatro categorías para clasificar el consumo de tabaco (**Tabla 2**). Las proporciones de “nunca fumadores” y de “dejar de fumar” fueron superiores en los controles, mientras que la proporción de tabaquismo activo fue superior en los suicidas. Las cifras de sujetos que recientemente iniciaron el hábito tabáquico son desdeñables en ambos grupos.

En nuestra muestra el riesgo asociado al tabaquismo activo fue de (OR) 1,7211. Por otro lado, el riesgo de suicidio consumado se reduce al 0,4666 cuando se deja de fumar.

Elaboramos un modelo de regresión logística en el que introdujimos otras variables relacionadas con el suicidio consumado como los intentos de suicidio, la presencia de trastornos mentales del Eje I y II, y el sexo. Los resultados mostraban que el efecto del tabaquismo sobre el suicidio deja de resultar significativo además de que el riesgo asociado al tabaquismo es menor al de los otros factores de riesgo.

El porqué de la pérdida de la significación, puede deberse a las limitaciones de nuestro estudio, quizás necesitamos un mayor tamaño muestral y/o el tamaño del efecto es pequeño y los estudios de casos y controles no son buenos para riesgos bajos, si bien nos inclinamos a pensar que se deba a que la relación observada no sea causal sino mediada por la interrelación entre el tabaco y distintos para el suicidio.

Tabla 2. Consumo de tabaco estratificado

	Nunca	Abandono	Inicio reciente	Presente
Suicidio	28,1% (59)	5,7% (12)	0,5% (1)	65,7% (138)
Controles	35,5% (39)	15,5% (17)	0,9% (1)	48,2% (53)

Tabla 3. Modelo de regresión logística

	B	Sig.	Exp(B)
Eje I	1,031	0,002	2,805
Eje II	0,823	0,005	2,277
IS previos	2,762	0,000	15,831
Hombre	0,793	0,031	2,209
Tabaco	0,152	0,626	1,164
Constante	-1,843	0,000	0,158

RELIGIÓN Y SUICIDIO

El interés que las religiones han dedicado a un problema tan antiguo como el del suicidio ha sido importante, con una actitud de condena hacia el mismo prácticamente generalizada. La literatura científica afirma que la práctica religiosa se relaciona en general con una mejor salud mental¹⁹ y que ejerce un papel protector sobre el suicidio.²⁰ Sabemos que es igualmente protectora sobre muchos otros factores relacionados con los comportamientos suicidas como la depresión²¹ o el abuso de sustancias.²²

Sin embargo, si bien los aspectos relacionados con la personalidad, trastornos del eje I o factores económico-sociales tienen una gran relevancia en la investigación y en la práctica clínica, la asociación entre religión y suicidio no ha recibido la misma atención.²³

Para aclarar cómo la religión nos protege del suicidio hemos de acercarnos a la difícil relación entre la religión y la psiquiatría. La religión es un fenómeno complejo constituido por distintos elementos como pensamientos, sentimientos, ritos individuales y colectivos. No todos las creencias y experiencias religiosas participan del mismo modo en nuestra salud mental.²⁴ De hecho, en el suicidio no todas las dimensiones de la religión juegan un papel protector,²⁵ habiéndose obtenido resultados de mayor riesgo suicida en los creyentes²⁶ o una mayor ideación suicida en los pacientes depresivos que consideraban importante la religión y acudían más a menudo a misa.²⁷

En el presente trabajo pretendemos hacer una aproximación hacia uno de los factores quizás de más peso en la conducta suicida, y también quizás de los más descuidados en la evaluación psiquiátrica como es el de la religión. Para ello nos centraremos en un aspecto concreto y fácilmente medible de la religiosidad como es la frecuencia con la que participaba el suicida en actos religiosos.

Las Semana Santa es una manifestación religiosa que, en el caso de ciudades del sur de España, presenta un gran arraigo de más de 500 años de historia. La participación en la vida de la hermandad (que es una institución sobre la que los fieles se reúnen para ejercitar su fe), al igual que con la práctica religiosa, puede ser de distinta intensidad en función de la creencia que tenga el sujeto, existiendo en la población andaluza personas que no tienen ninguna implicación, otras que únicamente participan cuando llega la semana de Pasión y otras que durante todo el año dedican una parte importante de su tiempo a la vida de la hermandad. Como limitación, hemos de señalar que sólo pudimos incluir a los hombres de nuestra muestra ya que la incorporación de la mujer en la Semana Santa ha sido progresiva: hasta el 2001 no salieron mujeres en la Hermandad de la Macarena, hasta el 2010 no salieron en el la del Gran Poder, y en 2012 hubo una primera Hermana Mayor (cargo de mayor importancia dentro de la organización de la hermandad) en una hermandad de Pasión de Sevilla, los Javieres.

Partiendo de la hipótesis de que existe una relación inversa entre la práctica religiosa y el suicidio, de modo que aquellas personas con mayor práctica religiosa tenderán a cometer un suicidio con menor probabilidad, llevamos a cabo el siguiente trabajo. El primer objetivo era estudiar la presencia de diferencias respecto a la práctica religiosa, entre los suicidios consumados y los controles, que apoyen la importancia clínica de la religiosidad en el suicidio. Además, analizamos el comportamiento de una manifestación religiosa particular de nuestro medio como son las hermandades de Pasión.

9. Características comportamentales en el suicidio consumado

Para ello se analizaron las AP de 279 hombres (192 suicidios+81 controles). El diagnóstico se basó en la DSM-IV a través de la entrevista estructurada SCID-I y SCID-II.^{28,29} La religiosidad se recogió mediante cuestionario ad hoc en que se indicaba la creencia religiosa y la pertenencia a una hermandad. Evaluamos la intensidad de la práctica religiosa según la frecuencia en la que el fallecido participaba en celebraciones religiosas (nunca, ocasional o habitual). El grado de involucración en las actividades de la hermandad se midió por las veces en las que participaba en la procesión.

En los resultados observamos una tendencia decreciente en el riesgo de suicidio a medida que aumenta la religiosidad, medida a través de la asistencia a misa ($Z=-2,2269$, $p=0,02596$).

De forma análoga con la práctica religiosa en general, estudiamos de qué manera actuaba una manifestación religiosa particular como son las hermandades de Pasión sobre el suicidio. Medimos la intensidad de la práctica religiosa, esta vez centrándonos en la hermandad, preguntando con qué frecuencia participaba en las procesiones, pregunta que se respondía con una variable ordinal (nunca, a veces y siempre).

Como vemos, existe una tendencia decreciente de suicidio a medida que aumenta la participación en las procesiones de Semana Santa. De este modo, los resultados también avalan la suposición de que la participación en la actividad de la hermandad ejerce un papel protector frente al suicidio.

Elaboramos un modelo de regresión logística para ajustar el efecto de las variables religiosas (el ser creyente y el pertenecer a una hermandad), teniendo en cuenta la presencia de trastornos mentales. En ambos casos se obtuvo que tanto el no ser creyente [(Exp(B)= 3,055, CI= 1,316-7,093, sig=0,009)] como el no pertenecer a una hermandad [(Exp(B)= 2,084, CI= 1,135-3,826, sig=0,018)] aumentaban el riesgo de suicidio.

Tabla 4. Exposición a la religiosidad y suicidio

Exposición (Práctica religiosa)	Nunca	En ceremonias	A veces	Semanalmente	Total
Suicidas	78	56	15	10	162
Controles	34	34	14	11	95
Total	112	90	29	21	257
Pseudo-ODDS	2,294	1,647	1,071	0,909	1,705
Tabaco	0,152	0,626	1,164	1,164	1,164
Constante	-1,843	0,000	0,158	0,158	0,158

Test de tendencia lineal | $Z = -2,2269$ ($p = 0,02596$)

Tabla 5. Exposición a las Hermandades de Pasión y suicidio

Exposición (Hermandad)	Nunca	A veces	Siempre	Total
Suicidios	180	9	14	203
Controles	79	4	18	101
Total	259	13	32	304
Pseudo-ODDS	2,278	2,250	0,778	2,01

Test de tendencia lineal | $Z = -2,7725$ ($p = ,00556$)

De modo que, en nuestro estudio, los varones con una mayor participación en las actividades religiosas presentan un menor riesgo de suicidio. Este mismo resultado se ha observado en aquellos sujetos que participaban en una manifestación religiosa muy específica de nuestra región, como son las hermandades de Pasión. El mero hecho de pertenecer a una hermandad confiere cierto grado protector, pero este efecto es mayor en el caso que participe activamente en la hermandad.

CONCLUSIONES

La autopsia psicológica es un método fiable y necesario para investigar el suicidio. La literatura existente aporta información útil que puede ayudarnos a mejorar nuestra práctica clínica y mejorar la atención que reciben los pacientes con riesgo de suicidio. A través de estudios con AP hemos observado que existen diferencias entre los intentos de suicidio y los suicidios consumados, lo que nos puede permitir identificar a los sujetos con mayor riesgo y ofrecerles tratamientos más específicos. Entre los elementos cuya implicación en el suicidio ha sido estudiada, hemos reflejado que, si bien el tabaquismo se asocia a un mayor riesgo suicida, no podemos aclarar la existencia de una relación causal. Por otro lado, la implicación en actividades religiosas (generales como el ir a misa o particulares como la Hermandades de Pasión) sí que se asocia a un menor riesgo suicida.

BIBLIOGRAFÍA

1. L.A.de Licitra, M.E.Yavarone. *La autopsia psicológica-Técnica de trabajo pericial forense*. 2011. Ref Type: Internet Communication
2. Schneider B, Maurer K, Sargk D, Heiskel H, Weber B, Frolich L, et al. Concordance of DSM-IV Axis I and II diagnoses by personal and informant's interview. *Psychiatry Res* 2004 Jun 30;127(1-2):121-36.
3. Kelly TM, Mann JJ. Validity of DSM-III-R diagnosis by psychological autopsy: a comparison with clinician ante-mortem diagnosis. *Acta Psychiatr Scand* 1996 Nov;94(5):337-43.
4. Williams JB, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, Davies M, Borus J, et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Aug;49(8):630-6.
5. Thompson PM, Bernardo CG, Cruz DA, Ketchum NS, Michalek JE. Concordance of psychiatric symptom ratings between a subject and informant, relevancy to post-mortem research. *Transl Psychiatry* 2013;3:e214.
6. Zhang J, Xiao S, Zhou L. Mental Disorders and Suicide Among Young Rural Chinese: A Case-Control Psychological Autopsy Study. *Am J Psychiatry* 2010 Apr 15;167(7):731-3.
7. Werlang BG, Botega NJ. A semi-structured interview for psychological autopsy in suicide cases. *Rev Bras Psiquiatr* 2003 Oct;25(4):212-9.
8. Vijayakumar L, Rajkumar S. Are risk factors for suicide universal? A case-control study in India. *Acta Psychiatr Scand* 1999 Jun;99(6):407-11.
9. Chachamovich E, Haggarty J, Cargo M, Hicks J, Kirmayer LJ, Turecki G. A psychological autopsy study of suicide among Inuit in Nunavut: methodological and ethical considerations, feasibility and acceptability. *Int J Circumpolar Health* 2013;72:20078.
10. Giner L, Blasco-Fontecilla H, Mercedes Perez-Rodriguez M, Garcia-Nieto R, Giner J, Guija JA, et al. Personality disorders and health problems distinguish suicide attempters from completers in a direct comparison. *J Affect Disord* 2013 Nov;151(2):474-83.
11. Ministerio de Sanidad. *Informes y Estadísticas del Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT). Plan nacional sobre drogas 2017 May 2* Available from: URL: <http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/home.htm>
12. Manhapra A, Rosenheck R. Tobacco Use Disorder Among Patients With Smoking-related Chronic Medical Disease: Association With Comorbid Substance Use Disorders. *J Addict Med* 2017 Mar 31.
13. de LJ, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005 Jul 15;76(2-3):135-57.
14. Jackson JG, Diaz FJ, Lopez L, de LJ. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord* 2015 Sep;17(6):575-97.
15. Diaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, de LJ. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord* 2009 Mar;11(2):154-65.
16. Poorolajal J, Darvishi N. Smoking and Suicide: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11(7):e0156348.
17. Poorolajal J, Rostami M, Mahjub H, Esmailnasab N. Completed suicide and associated risk factors: a six-year population based survey. *Arch Iran Med* 2015 Jan;18(1):39-43.
18. Hawton K, van HK. Suicide. *Lancet* 2009 Apr 18;373(9672):1372-81.
19. Krause N. Religion and health: making sense of a disheveled literature. *J Relig Health* 2011 Mar;50(1):20-35.
20. Dervic K, Carballo JJ, Baca-Garcia E, Galfalvy HC, Mann JJ, Brent DA, et al. Moral or religious objections to suicide may protect against suicidal behavior in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011 Feb 8.
21. Smith TB, McCullough ME, Poll J. Religiousness and depression: evidence for a main effect and the moderating influence of stressful life events. *Psychol Bull* 2003 Jul;129(4):614-36.
22. Kendler KS, Liu XQ, Gardner CO, McCullough ME, Larson D, Prescott CA. Dimensions of religiosity and their relationship to lifetime psychiatric and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2003 Mar;160(3):496-503.
23. Miret M, Nuevo R, yuso-Mateos JL. Documentation of suicide risk assessment in clinical records. *Psychiatr Serv* 2009 Jul;60(7):994.
24. Dew RE, Daniel SS, Goldston DB, McCall WV, Kuchibhatla M, Schleifer C, et al. A prospective study of religion/spirituality and depressive symptoms among adolescent psychiatric patients. *J Affect Disord* 2010 Jan;120(1-3):149-57.

25. Colucci E, Martin G. *Religion and spirituality along the suicidal path*. *Suicide Life Threat Behav* 2008 Apr;38(2):229-44.
26. Zhang J, Wieczorek W, Conwell Y, Tu XM, Wu BY, Xiao S, et al. *Characteristics of young rural Chinese suicides: a psychological autopsy study*. *Psychol Med* 2010 Apr;40(4):581-9.
27. Lawrence RE, Brent D, Mann JJ, Burke AK, Grunebaum MF, Galfalvy HC, et al. *Religion as a Risk Factor for Suicide Attempt and Suicide Ideation Among Depressed Patients*. *J Nerv Ment Dis* 2016 Nov;204(11):845-50.
28. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JMG, Benjamin L. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II), (Version 2.0)*. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1996.
29. First MB. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*. 2005.

La evaluación clínica del riesgo de suicidio se basa habitualmente en los hallazgos de entrevistas clínicas breves, programadas regularmente en persona. Aunque es de gran importancia, este enfoque reduce la evaluación a las observaciones transversales que omiten información esencial sobre el curso de la enfermedad. El psiquiatra toma todas las decisiones médicas basadas en esta información limitada. Gracias a los avances tecnológicos recientes, las estrategias de recopilación de datos de salud electrónica (*e-health*) ahora pueden permitir el acceso a datos de autoinforme del paciente en tiempo real durante el intervalo entre entrevistas. *Intelligent-health* (*i-health*) desarrolla y amplía aún más la ciber salud, mediante la incorporación de nuevos métodos de análisis de datos incorporados para mejorar la toma de decisiones médicas.

LA EVOLUCIÓN DE LA SALUD ELECTRÓNICA A LA INTELIGENTE.

En la última década, las evaluaciones médicas se han visto respaldadas por la aparición de nuevas herramientas de recopilación de datos, a saber, registros electrónicos de salud (RES) que facilitan el acceso a la evolución clínica entre psiquiatras y pacientes en diferentes ubicaciones geográficas. Los RES entre instituciones aumentan aún más la eficiencia en los servicios médicos y brindan información médica completa y precisa a través de psiquiatras en diferentes instituciones.¹ Sin embargo, su establecimiento solo tiene un impacto modesto en los resultados clínicos y las medidas de calidad de la atención.²

El desarrollo de Internet ha aumentado las posibilidades de conexión en red de los RES, ofreciendo nuevas opciones para el seguimiento del paciente con riesgo suicida. La integración de estas herramientas en la práctica médica ha promovido la era de la salud electrónica (*e-health*). La salud electrónica implica la integración de nuevas tecnologías en la práctica clínica diaria, permitiendo una evaluación más precisa. Esto hace posible que tanto pacientes como los cuidadores, puedan actualizar un registro del estado mental y físico del paciente entre visitas médicas.

Sin embargo, debemos ir más allá de la salud electrónica. Necesitamos pasar a la salud inteligente (*i-health*), que desarrolla y amplía la salud en línea al agregar nuevos enfoques integrados de análisis de datos para mejorar la toma de decisiones médicas. La transición de *e-health* a *i-health* requerirá la integración de datos integrales del entorno del paciente, según lo informado por el cuidador y obtenido en el entorno del paciente. También permitirá la utilización de técnicas de inteligencia artificial para ayudar la toma de decisiones clínicas y proporcionar un tratamiento más personalizado.

A continuación, describimos un modelo novedoso de *i-health* para la evaluación clínica y el tratamiento en psiquiatría basado en: a) la incorporación de nuevas tecnologías en la práctica clínica, para mejorar el autocontrol en tiempo real; b) extensión de la evaluación al entorno del paciente y c) análisis de los datos para apoyar la toma de decisiones médicas y la medicina personalizada.

LA ERA DE LA E-SALUD EN LA SALUD MENTAL

A finales del 2014, había casi 3.000 millones de usuarios de Internet, dos tercios de los países desarrollados; y los usuarios de móvil alcanzaban los 2.300 millones a nivel mundial. Con tales avances tecnológicos y mayor alcance, ya es posible incorporar aplicaciones web y de teléfonos móviles en la evaluación clínica y el tratamiento. Dado que los médicos psiquiatras se han basado hasta ahora exclusivamente en entrevistas clínicas para valorar el riesgo de suicidio, los pacientes podrían beneficiarse profundamente de esta nueva fuente de datos recopilados en tiempo real y que facilita información sobre el estado de salud del paciente entre consultas, algo no disponible en la actualidad.

La duración de una evaluación psiquiátrica ambulatoria que se realiza en la actualidad de forma breve son de 45 minutos o menos, y los intervalos entre consultas son cada vez más largos, es esencial desarrollar una forma de evaluación que pueda evaluar con mayor precisión los síntomas de los pacientes entre dichas consultas.³ Una posible solución, es utilizar registros de salud personales (PHR), que son registros de salud longitudinales auto-informados por el paciente. PHR puede basarse en dispositivos móviles (smartphones, dispositivos portátiles) o autocontrol a través de la web. La validez, la fiabilidad y la aceptabilidad de este enfoque en línea son similares a los cuestionarios físicos, en papel y lápiz, realizados por pacientes con problemas de salud mental. Sorprendentemente, aunque los estudios han resaltado el valor de los auto-informes de los pacientes en la evaluación clínica, rara vez se instauran de forma rutinaria.⁴ Esto ocurre a pesar de que muchos paquetes comerciales de software RES ya permiten la entrada de datos por parte de pacientes y familiares.

Por lo general, los teléfonos móviles se llevan en todo momento y a cualquier lugar, permitiendo el establecimiento de la tecnología de evaluación ecológica momentánea (EMA). EMA implica un muestreo repetido de los comportamientos y experiencias de los sujetos en tiempo real, en su entorno habitual. EMA se ha utilizado con éxito para auto-informar en tiempo real los síntomas y el comportamiento. Por ejemplo, Husky et al. mostró la utilidad y la viabilidad de usar EMA para estudiar la ideación suicida.⁵ Berrouiguet et al, implementaron un sistema de contacto por SMS para reforzar los contactos con los servicios de salud mental y pacientes suicidas.⁶

La aparición de viviendas inteligentes y el desarrollo de tecnologías de sensores permite la recopilación no intrusiva de datos de actividad, permitiendo un análisis objetivo de los patrones de comportamiento de un individuo. Por lo tanto, los eventos relacionados con la salud, tales como actividades básicas de la vida diaria (AVBD), por ejemplo, alimentación, cuidado de la higiene personal, vestimenta, etc. se pueden capturar sin la participación activa del paciente. Controlar los patrones de comportamiento de los pacientes psiquiátricos y su capacidad para llevar a cabo sus AVBD en su entorno, mejorará el conocimiento

sobre el curso de la enfermedad. Por ejemplo, la detección de cambios en los patrones de comportamiento puede ayudar a detectar los trastornos emergentes.⁷ En salud mental, este enfoque aún se encuentra en una etapa temprana, pero ya ha mostrado resultados prometedores en el control de los síntomas depresivos en pacientes con deterioro cognitivo y de la actividad en pacientes con esquizofrenia.⁸ Estas técnicas podrían perfectamente participar en la valoración del riesgo de suicidio de manera ecológica.

INCLUYENDO EL ENTORNO DEL PACIENTE LA VALORACIÓN DEL RIESGO DE SUICIDIO

Los estudios han demostrado que los cuidadores y los familiares son una fuente fiable de información sobre los pacientes con trastornos psiquiátricos.⁹ La evaluación psiquiátrica tradicional, sin embargo, no siempre incluye información de los cuidadores debido a limitaciones de tiempo y cuestiones referentes a la confidencialidad. Al excluir a los cuidadores de las evaluaciones, los médicos pueden perder la oportunidad de obtener un conocimiento preciso y en tiempo real sobre el curso de la enfermedad.¹⁰

Las nuevas tecnologías descritas anteriormente (EMA, PHR) pueden incluir fácilmente no solo los propios informes y actividades del paciente, sino también los del entorno cercano del paciente (por ejemplo, cuidadores, familiares cercanos, etc.).¹¹ La captura de informes de cuidadores a través de un enfoque EMA proporcionaría una evaluación más precisa del riesgo de suicidio en un paciente determinado. Por ejemplo, tanto el paciente como el cuidador podrían aportar actualizaciones en un registro en línea del estado mental y físico del paciente entre visitas ambulatorias.

Involucrar a los cuidadores en la valoración del riesgo de suicidio también puede ayudar a disminuir la carga del cuidador, por ejemplo, el estrés físico y psicológico, la presión social y el coste económico relacionados con el cuidado del paciente. Desafortunadamente, los estudios centrados en la carga del cuidador son escasos y se han utilizado muestras de pacientes pequeños y/o heterogéneos. Identificar y modificar los aspectos molestos de la prestación de cuidados a través de la EMA podría ayudar a reducir el nivel de carga y sus efectos negativos tanto en los cuidadores, como en los resultados de los pacientes.⁹

Estamos avanzando hacia un doble cambio de paradigma. En primer lugar, la integración de los datos del paciente y del cuidador, a través de EMA y PHR, en la evaluación del riesgo de suicidio permitirá a los médicos acceder a los informes en tiempo real y a datos clínicos de los pacientes y cuidadores. En segundo lugar, como se describe en la siguiente sección, la aplicación de técnicas de exploración de datos a los datos ecológicos de EMA y PHR favorecerá la toma de decisiones médicas. Esto cambiará la prevención del suicidio de una disciplina reactiva a una dinámica proactiva.

TRANSFORMANDO DATOS EN CONOCIMIENTO A TRAVÉS DE I-HEALTH

El método tradicional de convertir datos en conocimiento se ha basado en el análisis de datos manualmente y en la interpretación de los resultados para encontrar patrones útiles que respalden la toma de decisiones. La enorme cantidad y complejidad de los datos ecológicos obtenidos a través de EMA y PHR^{12,13} dificultan o imposibilitan el análisis manual por

parte de los médicos. Dar sentido a enormes conjuntos de datos es un desafío común en la era de "Big Data", que se supera mejor utilizando técnicas de exploración de datos.

La exploración de datos es un conjunto de técnicas que se pueden usar para explorar preguntas de tratamiento y resultados en grandes bases de datos clínicos, y para ayudar a desarrollar algoritmos y directrices para problemas donde los datos controlados son difíciles de obtener. El proceso de exploración de datos incluye varios pasos, incluida la selección de datos, el procesamiento y el aprendizaje automático. Por ejemplo, las técnicas de exploración de datos se puede utilizar para vincular los datos de EMA y PHR a datos neurobiológicos. Como ejemplo, los experimentos han demostrado que las conexiones entre los estados mentales momentáneos y los entornos, son sensibles a los efectos genéticos, haciendo hincapié en la interacción gen-entorno.¹⁴ La retroalimentación al usuario puede tomar diferentes formatos, basados en gráficos, topológicos o basados en entropía. Esto puede propiciar un cambio de paradigma en la toma de decisiones clínicas, que se basará en datos clínicos, ecológicos y biológicos.¹⁵

La extracción de datos permite la exploración de factores de riesgo, patrones de evolución de los síntomas e identificación de subgrupos de alto riesgo.¹⁶ Las técnicas de aprendizaje automático (ML), permiten tratar la información observacional en tiempo real mediante el aprendizaje continuo a partir de datos, para descubrir asociaciones y patrones previamente inesperados. Los modelos predictivos y explicativos, pueden utilizar datos de pacientes para predecir eventos futuros, como la probabilidad de que un paciente intente suicidarse en un intervalo de tiempo determinado. Los modelos de aprendizaje automático se actualizan continuamente para perfeccionar y mejorar su aplicabilidad clínica.¹⁷ Este proceso puede mejorar significativamente la toma de decisiones y el conocimiento en salud mental.

I-HEALTH COMO UN DESAFÍO PRÁCTICO Y CONCEPTUAL PARA LA GESTIÓN DEL RIESGO DE SUICIDIO

A pesar de sus muchas ventajas sobre las herramientas de evaluación psiquiátrica utilizadas tradicionalmente, *i-health* aún presenta varias limitaciones. En primer lugar, los médicos a menudo perciben los dispositivos electrónicos de control como algo de coste económico elevado y que requiere mucho tiempo. Además, las barreras psicológicas también son importantes: con el desarrollo de las herramientas de *i-health*, los médicos pueden estar preocupados por la pérdida de control sobre la información del paciente y la toma de decisiones, ya que estos datos serán compartidos y evaluados por otros. No está claro si los médicos estarán dispuestos a compartir la toma de decisiones con herramientas de aprendizaje automático.

Otra limitación de *i-health* es, que los factores de riesgo de suicidio como los trastornos psiquiátricos no son siempre susceptibles a la auto-información.¹⁸ Si un paciente está en crisis o sufre de deterioro cognitivo o psicosis, las evaluaciones EMA o PHR -pero no las tecnologías basadas en sensores- pueden presentar una utilidad restringida, debido a la falta de conocimiento o limitaciones cognitivas. También, se puede argumentar que requerir que el paciente mantenga un registro constante de su estado mental y físico les impone más responsabilidad. No se ha investigado si tendría efectos positivos o negativos.

Más allá de los cambios en la evaluación del riesgo de suicidio, *i-health* puede contribuir a un cambio de paradigma hacia la práctica psiquiátrica personalizada. La medicina de precisión, se refiere a la adaptación del tratamiento médico a cada paciente de forma individual. Los métodos de *i-health* pueden proporcionar información clínica personalizada tanto dentro como fuera de las visitas clínicas y la integración de datos de pacientes y cuidadores en tiempo real, utilizando tecnologías de exploración de datos permitirá una evaluación clínica y una toma de decisiones más precisas y efectivas.

Con la ayuda de *i-health*, la capacidad de extraer bases de datos grandes para nuevas hipótesis con respecto a los patrones clínicos y ambientales de la enfermedad psiquiátrica, permitirá cambiar la práctica clínica. Estas posibilidades satisfacen las necesidades públicas y ofrecen oportunidades prometedoras y novedosas para la prevención del suicidio, la producción de conocimiento y el análisis de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seroussi B, Bouaud J. Use of a Nationwide Personally Controlled Electronic Health Record by Healthcare Professionals and Patients: A Case Study with the French DMP. *Stud Health Technol Inform.* 2017;235:333–7.
2. Windle JR, Windle TA. Electronic Health Records and the Quest to Achieve the "Triple Aim". *J Am Coll Cardiol.* 2015 May 12;65(18):1973–5.
3. Barrigón ML, Berrouiguet S, Carballo JJ, Bonal-Giménez C, Fernández-Navarro P, Pfang B, et al. User profiles of an electronic mental health tool for ecological momentary assessment: MEmind. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2017 Mar;26(1).
4. Davidson CL, Anestis MD, Gutierrez PM. Ecological Momentary Assessment is a Neglected Methodology in Suicidology. *Archives of suicide research.* 2016 May;21(1):1–11.
5. Husky M, Olié E, Guillaume S, Genty C, Swendsen J, Courtet P. Feasibility and validity of ecological momentary assessment in the investigation of suicide risk. *Psychiatry research.* 2014 Dec;220(1-2):564–70.
6. Berrouiguet S, Alavi Z, Vaiva G, Courtet P, Baca-García E, Vidailhet P, et al. SIAM (Suicide intervention assisted by messages): the development of a post-acute crisis text messaging outreach for suicide prevention. *BMC Psychiatry.* 2014 Nov;14:294.
7. Berrouiguet S, Ramirez D, Barrigón ML, Moreno-Munoz P, Carmona Camacho R, Baca-García E, et al. Combining Continuous Smartphone Native Sensors Data Capture and Unsupervised Data Mining Techniques for Behavioral Changes Detection: A Case Series of the Evidence-Based Behavior (eB2) Study. *JMIR mHealth and uHealth.* 2018 Dec;6(12):e197.
8. Torous J, Kiang MV, Lorme J, Onnela J-P. New Tools for New Research in Psychiatry: A Scalable and Customizable Platform to Empower Data Driven Smartphone Research. *JMIR mental health.* 2016 May;3(2):e16.
9. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver Burden. *JAMA.* 2014 Mar;311(10):1052.
10. Le Moal V, Lemey C, Walter M, Berrouiguet S. Viewpoint: Toward Involvement of Caregivers in Suicide Prevention Strategies; Ethical Issues and Perspectives. *Frontiers in Psychology.* 2018;9:2457.
11. Runyan JD, Steenbergh TA, Bainbridge C, Daugherty DA, Oke L, Fry BN. A Smartphone Ecological Momentary Assessment/Intervention "App" for Collecting Real-Time Data and Promoting Self-Awareness. *PloS one.* 2013 Aug;8(8):e71325.
12. Haug S, Schaub MP, Venzin V, Meyer C, John U, Gmel G. A pre-post study on the appropriateness and effectiveness of a Web- and text messaging-based intervention to reduce problem drinking in emerging adults. *Journal of medical Internet research.* JMIR Publications Inc., Toronto, Canada; 2013 Sep 2;15(9):e196.
13. Akil H, Martone ME, Van Essen DC. Challenges and Opportunities in Mining Neuroscience Data. *Science.* 2011 Feb;331(6018):708–12.
14. Dominguez MDG, Wichers M, Lieb R, Wittchen HU, Van Os J. Evidence That Onset of Clinical Psychosis Is an Outcome of Progressively More Persistent Subclinical Psychotic Experiences: An 8-Year Cohort Study. *Schizophrenia Bulletin.* 2010 Dec;37(1):84–93.
15. Berrouiguet S, Barrigón ML, Brandt SA, Ovejero-García S, Alvarez-García R, Carballo JJ, et al. Development of a Web-Based Clinical Decision Support System for Drug Prescription: Non-Interventional Naturalistic Description of the Antipsychotic Prescription Patterns in 4345 Outpatients and Future Applications. *PloS one.* 2016;11(10):e0163796.
16. Berrouiguet S, Billot R, Larsen ME, Lopez-Castroman J, Jaussent I, Walter M, et al. A data mining approach of electronic health EHR data for suicide risk management : towards clinical decision support systems (CDSS) in suicide prevention. (Preprint). *JMIR mental health.* 2018 Feb 10;:1–2.
17. Markowetz A, Błaskiewicz K, Montag C, Switala C, Schlaepfer TE. Psycho-Informatics: Big Data shaping modern psychometrics. *Medical Hypotheses.* 2014 Apr;82(4):405–11.
18. Bauer M, Glenn T, Grof P, Pfennig A, Rasgon NL, Marsh W, et al. Self-reported data from patients with bipolar disorder: Frequency of brief depression. *Journal of Affective Disorders.* 2007 Aug;101(1-3):227–33.

Un análisis histórico de las ideas sobre el suicidio en Occidente del siglo XXI

J. Picazo Zappino

Este estudio comenzó con la elaboración de mi tesis doctoral, cuyo director fue el Profesor Luis Iruela, conocido por la mayoría de ustedes ya que, entre otros méritos, fue jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda.

Y, ¿Por qué me interesé por este tema? Por dos cuestiones fundamentales: primero por la alarmante incidencia del suicidio en nuestros días (en el momento en el que yo hice la tesis las cifras de suicidios en el mundo, concretamente el año 2012, rondaban los 800.000 casos, y en España continúa siendo la primera causa de muerte por circunstancias externas, por delante de los accidentes de tráfico). Y segundo, porque en mi práctica como psiquiatra es raro el día en el que no me encuentre con algún paciente que tenga o que haya tenido ideas de suicidio. Por eso pensé que había que ponerse manos a la obra para estudiar este asunto, y quise hacerlo desde una perspectiva que ha sido menos estudiada hasta la fecha, como es la histórica y la bioética.

El objetivo principal de este estudio es determinar cuál es la situación actual del suicidio desde el punto de vista médico, psiquiátrico, psicológico y social.

Para ello primero se describen las diferentes corrientes de pensamiento que ha habido a lo largo de la historia en la sociedad occidental, de manos de los principales autores que han dedicado parte de su obra a este tema.

Una vez hecho esto, se equiparan los antecedentes históricos descritos con el debate ético que se está planteando en nuestros días, después se analizan las nuevas formas de presentación que se están produciendo también en la actualidad, y finalmente se analizan los nuevos dilemas en torno a la muerte voluntaria a los que nos tenemos que enfrentar el personal sanitario en nuestra práctica habitual.

Se podría decir que existen dos corrientes históricas de pensamiento fundamentales a lo largo de la historia de Occidente:

- **Una a favor de la legitimidad del suicidio:** cuyos principales autores son Séneca, Tomás Moro, Montaigne, John Donne, Montesquieu, Beccaria, Hume, Schopenhauer y Nietzsche.
- **Y otra en contra de la legitimidad del suicidio:** cuyos principales autores son Sócrates, Platón, Aristóteles, San Agustín, Santo Tomás de Aquino, Kant y Camus.

A FAVOR DE LA LEGITIMIDAD DEL SUICIDIO

Séneca que, como todos sabemos, es el máximo exponente del estoicismo. Séneca llegó a ser consejero del emperador Nerón, pero acabó siendo acusado de formar parte de la conjura de Pisón contra él, y sentenciado a muerte. Séneca, como buen estoico no consintió la ejecución directa, y se dio muerte a sí mismo: primero se seccionó los vasos sanguíneos de los brazos y de las piernas, después, como vio que no moría tomó cicuta, y finalmente, como tampoco conseguía así su muerte, se sumergió en un baño caliente para favorecer el sangrado y la asfixia, pues era asmático.

Séneca otorga un sentido positivo a la muerte, ya que para él constituye la ascesis del alma, que de esta manera podrá librarse del cuerpo (el cual la esclaviza con sus necesidades físicas), y reunirse con los dioses para contemplar con plenitud la verdad eterna o Logos.

Y concibe el suicidio como un acto de valentía del hombre y como la máxima expresión de su libertad ante las vicisitudes de la vida, y agradece a Dios esta oportunidad que nos ha brindado de poder abandonar nuestra existencia cuando consideramos que ya no merece la pena. Justifica básicamente el suicidio en el caso de padecer una enfermedad que genere un sufrimiento intolerable, o para evitar la muerte dolorosa de manos de un tercero como fue su caso.

Continúo con Tomás Moro, que fue un humanista cristiano que llegó a ser Lord Canciller del Rey Enrique VIII de Inglaterra, y que también fue condenado a muerte por éste, al negarse a aceptar el Acta de Supremacía que declaraba al Rey como cabeza de la Iglesia, y su divorcio con Catalina de Aragón.

En su obra *Utopía*, describe una comunidad ficticia idealizada, donde no existen las desigualdades sociales, hay un reparto justo de las tareas, se fomenta la variedad de culto y la autoridad política es elegida de forma democrática.

Pues bien, llama la atención que, en esta sociedad regida por valores principalmente cristianos, esté permitida la eutanasia, con las siguientes condiciones:

- Que el utopiano padezca un sufrimiento intolerable debido a una enfermedad sin posibilidad de curación.
- Que la decisión sea tomada libremente.
- Que cuente con la autorización de sacerdotes y del Senado.

Lo que más me llamó la atención al estudiar a este autor es que para él, el suicidio puede llegar a ser cristianamente legítimo en determinadas circunstancias, en contra de lo que pensaban otros Padres de la Iglesia, como más adelante veremos.

El poeta también cristiano John Donne, escribió el ensayo *Biathanatos* en el que trata de demostrar que el "homicidio de uno mismo" (como se denominada al suicidio en aquella época, pues el empleo de dicha palabra fue muy posterior) no es un pecado, ,en cuanto, que es siempre fruto de una iluminación divina que recae sobre el individuo para evitar un perjuicio mayor, no se ha demostrado que se repruebe en las Santas Escrituras y, el que a mi juicio es el más sorprendente de todos sus argumentos, al fin y al cabo el propio Cristo eligió este final a tenor de su arriesgada labor de predicación (se refiere a que por aquel entonces, cualquier persona que se dispusiera a evangelizar a un pueblo, corría el riesgo de ser condenado a muerte por las autoridades religiosas y/o políticas, como fue su caso).

Cesare Beccaría, de origen milanés, fue el primer jurista que, en su famoso libro *De los delitos y de las penas* (donde propuso una reforma humanizada de la injusta legislación penal de la época, que era muy injusta), negó al suicidio la calidad de delito: en primer lugar porque no lo consideraba punible, ya que castigar un cuerpo inerte no lleva a ningún fin, y a los allegados tampoco porque las condenas han de ser personales e intransferibles; y en segundo lugar porque, en contra de lo que decían otros detractores como más adelante veremos, no atenta contra la sociedad, ya que, el que se mata a sí mismo, al fin y al cabo deja todas sus pertenencias a disposición de sus ciudadanos.

EN CONTRA DE LA LEGITIMIDAD DEL SUICIDIO

Como todos sabemos, Platón fue discípulo de Sócrates, el cual falleció tras ingerir él mismo cicuta en cumplimiento de la condena impuesta por el gobierno de Atenas, que le acusó de no honrar a los dioses oficiales, y de corromper a los jóvenes con sus ideas. Pues bien, para ambos el suicidio no es legítimo porque pertenecemos a los dioses, y por tanto son ellos los únicos que tienen potestad sobre nuestra existencia. Sin embargo, establece las siguientes salvedades: que sean los propios dioses los que nos dicten quitarnos la vida, o que lo ordene judicialmente la ciudad.

Aristóteles, que fue a su vez discípulo de Platón, se erige en contra de la legitimidad del suicidio, en este caso porque, por un lado considera que va en contra de la recta razón, por otro porque lo considera como un acto de cobardía y, lo más importante, porque cree que es un atentado contra la justicia que uno le debe a la ciudad, y en definitiva a la sociedad.

Para santo Tomás de Aquino, padre de la Iglesia, el suicidio constituye el peor de los pecados porque no permite su expiación en vida mediante la penitencia. Además, aporta la argumentación en contra del mismo más completa que a mi juicio se ha dado en los pensadores que menciono en este estudio, en su obra *Suma teológica*, a saber:

- Que va en contra de la inclinación natural y contra la caridad por la que uno debe amarse a sí mismo.
- Que constituye una injuria a la comunidad.
- Que Dios es el único que tiene la potestad para determinar el final de nuestra existencia.

Albert Camus fue un filósofo existencialista, que recibió el Premio Nobel de Literatura.

Sus reflexiones acerca del suicidio fueron plasmadas fundamentalmente en el ensayo *El mito de Sísifo*, que se abre con la célebre cita: “*No hay más que un problema filosófico verdaderamente serio: el suicidio. Juzgar si la vida vale o no vale la pena de que se la viva es responder a la pregunta fundamental de la filosofía*”.

Sísifo fue un personaje de la mitología griega que ofendió a los Dioses por diversos motivos, y fue condenado a subir una gran roca a la cima de una montaña, desde donde ésta volvía a caer por su propio peso una y otra vez, de manera que Sísifo tenía que volver a subirla de forma indefinida.

Sísifo constituye el héroe del absurdo, que Camus lo describe como una sensación profunda de vacío que se instala repentinamente en el hombre, y que surge con el es-

fuerzo inútil y repetitivo que lleva a cabo en su día a día, y cuando éste trata de buscar el significado absoluto y racional de su existencia y del mundo, y sólo halla respuestas indefinibles.

Para combatir el absurdo, Camus no considera apropiado el suicidio, puesto que lo único que se consigue con él es suprimir meramente al hombre que lo lleva a cabo, mientras que el absurdo prevalece. Propone como solución la rebelión no violenta, porque sólo de esta manera se puede contribuir activamente a la transformación de la condición injusta del absurdo, y se descubre el valor de la naturaleza humana, lo que le salvaría de ese vacío existencial.

CAMBIO DE PARADIGMA EN RELACIÓN AL SUICIDIO

Pero es a finales del siglo XVIII cuando se produjo un cambio de paradigma importantísimo en relación al suicidio, y es que éste pasó de ser un problema ético-legal a ser considerado como el síntoma de una enajenación mental, y como tal, ha de investigarse y tratarse, y no debe ser castigado.

Los artífices de este cambio fueron el alienista francés Philippe Pinel, que señala como principal agente causal del suicidio a la melancolía, tal y como la entendemos hoy, y más tarde, su discípulo Jean-Étienne Dominique Esquirol, que considera que las dos principales causas del suicidio son dos enfermedades de índole psicótico: el padecimiento de una monomanía (entendiendo por tal "*una enfermedad cerebral caracterizada por el delirio parcial, crónico, sin fiebre, sostenido por una pasión triste debilitante u opresiva*"), y la manía, tal y como se conoce en la actualidad, que daría lugar sobre todo a los suicidios de tipo impulsivo.

Y es a partir de la segunda mitad del S. XX cuando surge la investigación neurobiológica del suicidio, y con ella el concepto de que éste podría tratarse de una enfermedad mental heredable, con una base tisular y neuroquímica que se podrían llegar a demostrar anatomopatológicamente, que se puede diagnosticar a partir de parámetros extraídos de fluidos biológicos y/o mediante técnicas de neuroimagen, y que es susceptible de tratamiento con diversos fármacos que regulan o subsanan esas alteraciones orgánicas, y con técnicas psicoterapéuticas que modulan la conducta:

Así, la mayoría de estas investigaciones determinan que la principal causa del suicidio se debe a una hipoactividad del sistema serotoninérgico, pues se ha comprobado una disminución de la concentración del principal metabolito de la serotonina (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de individuos con tentativas graves. También se ha comprobado la disfunción a menor escala de los sistemas noradrenérgico, dopaminérgico, glutamatérgico y gabaérgico.

Existe asimismo una disminución en la funcionalidad de las proteínas quinasas A y C, así como un aumento generalizado de las citoquinas en los tejidos cerebrales.

Se ha comprobado asimismo que existen alteraciones en los factores de plasticidad neuronal, con una disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro y de la neurotrofina 3 en el córtex prefrontal y en el hipocampo, y un aumento de la putrescina y de la espermidina en el cerebro global de los sujetos con tendencias suicidas.

Hay alteraciones también en el sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal, con un aumento del cortisol en plasma y en LCR, así como una disminución del colesterol sérico, que se traduce en alteraciones en las membranas celulares del sistema nervioso central.

En cuanto a los estudios de neuroimagen, se ha visto una hiperintensidad en la sustancia blanca y gris de lóbulos frontal, parietal y temporal, y una disminución del volumen de los lóbulos frontal, temporal y órbita-frontal, así como un aumento del volumen de la amígdala derecha.

Finalmente, estudios de genética molecular han concluido que existe una posible heredabilidad del suicidio, con una gran cantidad de genes implicados, entre los que se destaca el gen catecol-O-metil-transferasa, que interviene en la inactivación de la catecolaminas.

DECISIONES CLÍNICAS AL FINAL DE LA VIDA

Existen una serie de situaciones posibles que se pueden dar en el marco de las decisiones clínicas al final de la vida de las personas, y que por tanto pueden implicar éticamente al personal sanitario:

Eutanasia: se refiere a situaciones que "producen la muerte de los pacientes, de forma directa mediante una relación causa-efecto inmediata. Se realizan a petición expresa informada de los pacientes en situación de capacidad.

En un contexto de sufrimiento, debido a una enfermedad incurable, que no ha podido ser mitigado por otros medios.

Son realizadas por profesionales sanitarios que conocen previamente a los pacientes".

Suicidio médicamente asistido: *"Actuación de un profesional sanitario mediante la que proporciona, a petición expresa y reiterada de su paciente capaz y con una enfermedad irreversible que le produce un sufrimiento inaceptable y no se ha conseguido mitigar por otros medios, los métodos imprescindibles para que pueda terminar con su vida suicidándose de forma efectiva cuando lo desea"*. Un ejemplo sería el polémico caso del Dr. Chabot, un psiquiatra holandés que recibió en su consulta en 1991 a Hilly Bosscher, una mujer trabajadora social jubilada, que le pedía ayuda para suicidarse de forma segura e indolora. Esta mujer había tenido una vida muy desgraciada (había sufrido malos tratos de un exmarido alcohólico, un hijo suyo se había suicidado y otro había muerto de cáncer). Tras evaluar que la paciente no padecía ninguna enfermedad mental, y prescribirle psicofármacos y psicoterapia sin éxito, el Dr. Chabot acabó accediendo a suministrarle una bebida con sedantes en su domicilio que le provocó la muerte. Pues bien, el Tribunal Supremo de Holanda no condenó al médico, por considerar que había obrado bien, ya que esta paciente era presa de un sufrimiento intolerable y estaba capacitada para tomar libremente la decisión de acabar con su vida.

Limitación del esfuerzo terapéutico: *"Es retirar o no iniciar medidas terapéuticas porque el profesional sanitario estima que, en la situación concreta del paciente, son inútiles o fútiles, ya que tan sólo consiguen prolongarle la vida biológica, pero sin posibilidad de proporcionarle una recuperación funcional con una calidad de vida mínima"*. Tal sería el caso de Eluana Englaro, una mujer italiana que a los 21 años tuvo un accidente de tráfico que le sumió en un estado vegetativo permanente, en el que mantenía el ciclo sueño-vigilia y el menstrual y abría y cerraba los ojos, pero no

respondía a estímulos, no se movía, no interaccionaba con el medio, y había que alimentarla e hidratarla con una sonda nasogástrica. Estuvo así diecisiete años hasta que, tras un periplo legal capitaneado por su padre, el Tribunal de Casación dictó sentencia a favor de la retirada de las medidas de soporte.

Cuando quien realiza los actos necesarios para que una persona pueda llevar a cabo su suicidio no es un profesional sanitario, se habla de auxilio, ayuda o cooperación al suicidio. Este sería el caso de Ramón Sampedro, que tuvo una enorme repercusión mediática en nuestro país, quien a los 25 años, tras una zambullida en una playa quedó tetrapléjico. Ramón inició otro periplo legal en el que solicitaba que su médico le administrara una dosis de medicamentos que le produjeran la muerte, pero la petición fue rechazada en diferentes instancias. Finalmente, a la edad de 55 años, logró suicidarse ingiriendo cianuro que alguien anónimo le había preparado y facilitado su acceso; y pidió que se grabara su muerte, y se difundiera la cinta a través de los medios de comunicación en señal de reivindicación de su causa. Su historia se plasmó en una película llamada *Mar adentro*, dirigida por Alejandro Amenábar, y ganó un Oscar a la mejor película extranjera.

En España, tanto la eutanasia como el suicidio médicamente asistido y la ayuda al suicidio son considerados como delito según el artículo 143 del Código Penal, con condenas de hasta 10 años de prisión. Pero fuera de nuestras fronteras la situación es diferente y los lugares más emblemáticos donde está despenalizado el suicidio asistido y/o la eutanasia son:

- Oregón: fue el primer lugar en el mundo donde se despenalizó el suicidio médicamente asistido, concretamente en el año 1997. Se permite actualmente en personas residentes en este estado, mayores de edad y capaces, con una enfermedad terminal incurable e irreversible. Las condiciones son que el paciente realice la solicitud por escrito, en presencia de dos testigos, que verbalice al médico su petición en al menos dos ocasiones separadas por un intervalo de quince días, que sea informado de todas las alternativas posibles para su curación y cuidados paliativos, y que exista un segundo médico que corrobore la valoración del primero.
- Holanda: Está despenalizada tanto la eutanasia como el suicidio asistido, en pacientes con un sufrimiento perdurable e insoportable (no especifica que este padecimiento deba obedecer sólo a una enfermedad física o que se esté en fase terminal). En pacientes de 12 a 16 años se ha de contar con el consentimiento de los padres.
- Bélgica: Se permite sólo la eutanasia, que también se aplica a menores de edad emancipados y capacitados.
- Suiza: Se despenaliza sólo la ayuda al suicidio, la cual no tiene por qué realizarla un médico (que sí ha de prescribir el fármaco letal). Esta situación ha dado pie a la existencia de dos clínicas, Exit y Dignitas, con sede ambas en Zúrich, que ofrecen un servicio de ayuda al suicidio, en el caso de Dignitas a cualquier ciudadano que se desplace a su sede (por eso se le ha acusado de promover el "turismo de la muerte"). En ellas un médico evalúa al interesado y, siempre y cuando padezca una enfermedad terminal y/o una incapacidad intolerable y/o un dolor insoportable e incontrolable, se le facilita el producto letal, que le suministrarán unos voluntarios en su propia sede, bajo las condiciones que el usuario elija.

¿Y qué dicen los autores actuales al respecto de estas situaciones éticas al final de la vida?

Herbert Hendin, que es catedrático de Psiquiatría del NY Medical College, en su libro *Seducidos por la muerte*, hace una crítica demoledora tanto de la eutanasia como del suicidio asistido: le preocupa que sea una forma encubierta de abaratar costes sanitarios (esto es, de liberar camas de hospitales y de evitar cuidados paliativos). Y le preocupa también el fenómeno de la "pendiente resbaladiza", que consiste en "la extensión gradual del suicidio asistido a grupos cada vez más amplios de pacientes, una vez que ha sido legalmente permitido para los enfermos terminales", como piensa que ha ocurrido ya en Holanda a raíz de su legalización.

Jack Kevorkian fue un patólogo armenio-estadounidense, que defendió de forma muy polémica y muy sensacionalista la eutanasia. En su libro *La buena muerte*, critica el hecho de que los médicos, en su afán por combatir la muerte, aumenten el sufrimiento de los pacientes mediante el encarnizamiento terapéutico, lo cual sí que a su juicio genera un elevado coste sanitario. Pensaba también que con la legalización de la eutanasia y del suicidio asistido no sólo se dignificaría la muerte, sino que disminuirían las tasas de suicidios, al contar la población con una opción para su final más tranquilizadora. Además, lo veía como una oportunidad de llevar a cabo tareas de experimentación científicas, así como para la donación de órganos.

Kevorkian creó una máquina a la que denominó "Mercitron", con la que accionando un botón permitía a los pacientes autoadministrarse una combinación letal de fármacos. Con ella llegó a realizar muchos "medicidios" como él los llamaba, por lo que acabó siendo condenado a pena de cárcel en el año 1999.

Thomas Szasz, que fue uno de los referentes de la antipsiquiatría, en su libro *Libertad fatal. Ética y política del suicidio* aboga primero por desestigmatizar el suicidio y hablar de él con naturalidad. Para él, el suicidio es legítimo porque lo considera un acto de protección frente a un sufrimiento más temido que la muerte. Sin embargo, está absolutamente en contra de considerarlo como un problema de salud mental, pues eso legitima al psiquiatra a tratarlo médicamente por la fuerza. Y augura que con él ocurrirá lo mismo que pasó con asuntos como la homosexualidad o el aborto: que ha pasado de ser considerado un pecado y un delito a tratarse como una enfermedad, y que lo más probable es en un futuro sea medianamente aceptado.

Interesa especialmente conocer la hipótesis deliberativa del Profesor Juan José López-Ibor Aliño, por tratarse de una postura intermedia entre todas las corrientes que hemos visto hasta ahora: Como todos sabemos, a día de hoy, las decisiones clínicas se toman en base a la medicina basada en la evidencia, que se fundamenta en la información obtenida a través de la experimentación; pues bien, López-Ibor proponía complementarla con la medicina basada en los valores, en el momento que nos encontráramos ante una situación éticamente conflictiva. En este caso los interrogantes se subsanan de una forma más abstracta, como es a través de la filosofía, de la antropología, de fuentes literarias, de métodos sociológicos, de técnicas psicológicas, etc. Y también sugería que, llegado el caso, en lugar de usar razonamientos de arriba-abajo (esto es, aplicar los principios generales y protocolos predeterminados a casos particulares), empleáramos los razonamientos de abajo-arriba, es decir, partiendo de las particularidades de cada caso, las sometiéramos al

equilibrio de perspectivas legítimamente diferentes del momento, sin dejar fuera las voces disonantes:

"[...] es necesario y posible poner todos los valores discrepantes sobre la mesa y llevar a cabo un diálogo profundo en el cual, por supuesto, la última palabra (y nunca mejor dicho) la ha de tener el enfermo".

Como consecuencia de todo este desarrollo ideológico, pero también del tecnológico, de los últimos tiempos, están surgiendo nuevas formas de suicidio en nuestra sociedad que están dejando perpleja a la población en general y a los investigadores en particular. La forma novedosa de suicidio más llamativa desde mi punto de vista es el que he denominado el "suicidio virtual narcisista", y es aquel que se difunde en forma de espectáculo a través de los medios de comunicación de masas y de las redes sociales.

Un ejemplo de esto sería el suicidio en 2010 de Tyler Clementi, un estudiante de la Universidad de Nueva York que se arrojó desde un puente, después de que su compañero de habitación transmitiera por internet su encuentro sexual con otro hombre a través de una webcam. Clementi escribió antes de su muerte una escueta despedida en su página de Facebook que decía: *"Salto del puente GW lo siento"*. De manera inmediata los medios de comunicación se hicieron eco de la noticia, y surgieron varios movimientos sociales: algunas personalidades se manifestaron públicamente a través de videos difundidos por internet en defensa de las víctimas de la homofobia (como el actor Daniel Radcliffe, los cantantes Ricky Martin y Elton John, la secretaria de Estado Hillary Clinton o el expresidente Obama), Facebook se comprometió a retirar los comentarios ofensivos contra los homosexuales, y hasta 1,6 millones de personas en EEUU acordaron a través de las redes sociales vestir una prenda morada por un día, en señal de repudio a este tipo de acoso.

Mi opinión es que este fenómeno de difusión tiene que ver con la era postmoderna actual, que a grandes rasgos se caracteriza por:

- Existe una incredulidad con respecto a los grandes relatos y a los grandes líderes políticos, y en contraposición se aboga por el intercambio subcultural y por el mensaje de pequeños ídolos en constante renovación.
- Surge la figura del neo-narciso, como lo denominó Lypovetsky, como consecuencia de un proceso de personalización, en el que el hedonismo prima sobre el compromiso social.
- Se valora más la imagen que el contenido, y por eso está tan de moda el culto al cuerpo, y la vejez y la muerte adquieren significados peyorativos.

El desarrollo de las tecnologías y de los *mass media* han resultado claves para el desarrollo de la sociedad postmoderna. Sin embargo, esto ha traído una serie de consecuencias:

Existe una excesiva fragilidad de los vínculos humanos, ya que la red social propicia relaciones vagas y superficiales, que se pueden cortar a discreción.

Se está produciendo una colonización de la esfera privada por la pública, que se exhibe a través de webcams y de *reality shows*, que tienen tanto "tirón" porque los protagonistas son ciudadanos medios con los que el espectador se siente identificado.

Hay una exacerbada representación de la atrocidad, como único modo de generar conmoción en el espectador postmoderno, que prácticamente todo lo ha visto y todo lo tiene.

Pues bien, todos estos factores que acabo de mencionar, de por sí promueven el suicidio; pero si a esto añadimos que el individuo postmoderno ha sufrido un proceso de personalización excesiva, y que tiene instrumentos a su alcance que usar como plataformas para exhibirse, tenemos el caldo de cultivo perfecto para que proliferen este tipo de suicidios.

Las conclusiones principales a las que he llegado tras la realización de este estudio son fundamentalmente las siguientes:

El debate que se ha establecido a lo largo de la historia en torno al suicidio y a la muerte voluntaria es equiparable al que está teniendo lugar en la actualidad.

Hoy en día el suicidio se ha medicalizado, es decir, se le concibe como una enfermedad mental o como un síntoma de la misma.

Pero es a partir del existencialismo cuando surge la idea de que el suicidio es un derecho, es decir, de que ya no es necesario estar gravemente enfermo para que este sea legítimo. Y esta es una corriente que empieza a imperar en la actualidad.

Ahora bien: cuando alguien tiene un derecho es obvio que otros, automáticamente, adquieren la obligación de tener que facilitarlos. Y este es el futuro augurable del suicidio, es decir, que es posible que éste se convierta en un derecho y que, si esto es así, el aparato sanitario podría verse obligado a llevar a cabo tal acción. Y, llegado el caso, mi opinión es que el personal sanitario también tiene derecho a negarse a acometerlo, por una cuestión de objeción de conciencia.

En definitiva, y coincidiendo con lo que recomendaba el profesor López-Ibor, lo más adecuado, bajo mi punto de vista, es sopesar y valorar las características de cada caso, y asistir la muerte en aquellos merecedores de tal fin, guiándonos por el sentido común y por la experiencia clínica, y a la vez teniendo en cuenta que ningún derecho de una persona puede imponerse sobre el derecho igual de otra persona.

BIBLIOGRAFÍA

- Picazo Zappino J. *El suicidio actual*. Madrid: Eos Psicología; 2017.
- Abbagnano N. *Historia de la filosofía*. Barcelona: Hora; 2009.
- Ferrater M. *Diccionario de filosofía*. Barcelona: Ariel; 1998.
- Hirschberger, J. *Historia de la filosofía*. Barcelona: Herder; 1997.
- Séneca LA. *Cuestiones naturales*. Salamanca: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 1979.
- Séneca LA. *Epístolas morales a Lucilio (Vol. I)*. Madrid: Biblioteca Clásica de Gredos; 2010.
- Moro T. *Un hombre solo. Cartas desde la Torre*. Madrid: Rialp; 1990.
- Moro T. *Piensa la muerte*. Madrid: Ediciones Cristiandad; 2006.
- Moro, T. *Utopía*. Madrid: Alianza Editorial; 2008.
- Donne J. *Biathanatos*. Madrid: Asociación Española de Neuropsiquiatría; 2007.
- Beccaria C. *De los delitos y de las penas*. Madrid: Alianza Editorial; 2003.
- Platón. *Fedón. Fedro*. Madrid: Alianza Editorial; 2009.
- Aristóteles. *Ética Nicomáquea*. Barcelona: RBA; 2007.
- Santo Tomás de Aquino. *Suma de Teología*. Madrid: Biblioteca de Autores Cristianos; 2005.
- Camus A. *El mito de Sísifo*. Buenos Aires: Losada; 2006.
- Camus, A. *El hombre rebelde*. Madrid: Alianza Editorial; 2010.
- Pinel P. *Tratado Médico-filosófico De La Enagenación (sic) Del Alma Ó Manía... (Edición Facsímil)*. Lavergne, Tennessee: Nuba Public Domain Reprints; 2001.
- Esquirol E. *Tratado completo de las enagenaciones mentales consideradas bajo su aspecto médico, higiénico y médico-legal (Edición Facsímil)*. Sevilla: Extramuros; 2007.
- Austin MC, Whitehead RE, Edgar CL, Janosky JE, Lewis DA. (2002). *Localized decrease in serotonin transporter-immunoreactive axons in the prefrontal cortex of depressed subjects committing suicide*. *Neuroscience*. 2002; 114(3): 807-15.
- Brent DA, Mann JJ. *Family genetic studies, suicide and suicidal behavior*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005; 133C(1): 13-24.
- Brent DA, Melhem N. *Familial transmission of suicidal behavior*. *Psychiatr Clin North Am*. 2008; 31(2): 157-177. doi: 10.1016/j.psc.2008.02.001
- Ceverino A, Baca García E, Díaz Sastre C, Saiz Ruiz J. (2003). *Familial history of suicidal behavior*. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003; 31(3): 163-7.
- Desmyter S, van Heeringen, C, Audenaert K. (2011). *Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35: 796-808. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.026
- Ernst C, Mechawar N, Trecki G. *Suicide neurobiology*. *Prog Neurobiol*. 2009; 89(4): 315-33. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.09.001
- Furczyk K, Schutová B, Michel TM, Thome J, Büttner A. *The neurobiology of suicide – A Review of post-mortem studies*. *J Mol Psychiatry*. 2013; 1(1):2. doi: 10.1186/2049-9256-1-2
- Jiménez Treviño L, Blasco Fontecilla H, Braquehais MD, Ceverino Domínguez A, Baca García E. *Endofenotipos y conductas suicidas*. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011; 39(1): 61-9.
- Pérez Rodríguez MM, Baca García E, Díaz Sastre C, García Resa E, Ceverino A, Saiz Ruiz J, et al. *Low serum cholesterol may be associated with suicide attempt history*. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(12): 1920-7.
- Simón Lorda P, Barrio IM. *¿Quién decidirá por mí?* Madrid: Triacastela; 2004.
- Simón Lorda P, Barrio Cantalejo IM. (2008). *El caso de Inmaculada Echebarría: implicaciones éticas y jurídicas*. *Med Intensiva*. 2008;32(9): 444-51.
- Simón Lorda P, Barrio Cantalejo IM, Alarcos Martínez FJ, Barbero Gutiérrez J, Couceiro A, Hernando Robles P. (2008). *Ética y muerte digna: propuesta de consenso sobre un uso correcto de las palabras*. *Rev Calid Asist*. 2008; 23(6): 271-85. doi: 10.1016/S1134-282X(08)75035-8
- Englaro B, Nave E. *Eluana. La libertad y la vida*. Madrid: La Esfera de los Libros; 2009.

- Perera Y. *La familia del tetraplégico Ramón Sampedro llama a Ramona Maneiro 'asesina' por ayudarle a morir*. El Mundo. 11 de enero de 2005. Recuperado de <http://www.elmundo.es/elmundo/2005/01/11/sociedad/1105446908.html>
- Boletín Oficial del Estado. *Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal*. Artículo 143. Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1995-25444&tn=1&p=20150428&vd=#a143>
- *Derecho a morir dignamente*. Asociación Federal. 2017. Recuperado de <http://www.eutanasia.ws>
- Dignitas. 2015. Recuperado de <http://www.dignitas.ch/index.php?lang=en>
- Exit. 2015. Recuperado de <https://www.exit.ch/en/>
- García C. *Vermont legaliza el suicidio asistido*. El País. 22 de mayo de 2013. Recuperado de http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/05/22/actualidad/1369250838_710238.html
- Hendin H. *Seducidos por la muerte. Médicos, pacientes y suicidio asistido*. Barcelona: Planeta; 2009.
- Kevorkian J. *La buena muerte. Los médicos y la eutanasia*. Barcelona: Grijalbo; 1993.
- Szasz T. *Libertad fatal. Ética y política del suicidio*. Barcelona: Paídos; 2002.
- Gómez Tomillo M, López-Ibor JJ, Gutiérrez Fuentes JA. *Aspectos médicos y jurídicos del dolor, la enfermedad terminal y la eutanasia*. Madrid: Unión Editorial & Fundación Lilly; 2008.
- The White House. *President Obama: it gets better* (Archivo de video). 21 de octubre de 2010. Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=geyAF6SDPVk>
- Best Videos Ever. *Hillary Clinton speech to gay and lesbian in America LGTB community* (Archivo de video). 17 de abril de 2013. Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=tgE65csAEw4>
- EEUU se viste de morado en contra del acoso a los adolescentes homosexuales. El Mundo. 20 de octubre de 2010. Recuperado de http://www.elmundo.es/america/2010/10/20/estados_unidos/1287601991.html
- Give a Damn! *Hate crimes: we give a damn* (Archivo de video). 5 de octubre de 2010. Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=wBaaDL126Ck>
- The Trevor Project. *The Trevor Project PSA with Daniel Radcliffe (60 seconds)* (Archivo de video). 8 de mayo de 2012. Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=SFGOssnBADO>
- Martín J. *Facebook retira comentarios contra la comunidad gay*. El País. 16 de octubre de 2010. Recuperado de http://tecnologia.elpais.com/tecnologia/2010/10/16/actualidad/1287219661_850215.html
- Bauman Z. *Modernidad líquida*. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 2009.
- Bauman Z. *Amor líquido. Acerca de la fragilidad de los vínculos humanos*. Madrid: Fondo de Cultura Económica; 2011.
- Lipovetsky G. *La era del vacío*. Barcelona: Anagrama; 2010.
- Lyotard J-F. *La condición postmoderna*. Madrid: Cátedra; 2008.

**LA SOLUCIÓN ES EL SUICIDIO:
HISTORIA NEGRA DEL ROCK**



La solución es el suicidio: historia negra del rock



L. Jiménez Treviño

INTRODUCCIÓN

El suicidio es un problema de salud complejo, que va más allá de lo puramente psicopatológico, con ramificaciones que abarcan aspectos sociales y culturales. En este sentido, las diferentes expresiones artísticas del ser humano se han aproximado de alguna manera a la conducta suicida. Tanto la pintura, como la literatura, el teatro, el cine y, como no podía ser de otra manera, la música, han mantenido una especial relación el suicidio a lo largo de la historia.

La música, como fenómeno cultural, se vincula al suicidio desde la ópera clásica. Un ejemplo de esta relación es la presencia de 77 suicidios en 306 óperas, relación que se hace más estrecha cuando consideramos la música rock actual, especialmente sus variantes más duras.

Esto es así porque la cultura del rock además aporta una serie factores específicos de riesgo suicida de tipo social, rasgos patológicos de personalidad, o la mayor frecuencia de consumo de alcohol y otras drogas.

Los investigadores no han sido ajenos a esta relación, la cual ha sido objeto de estudio en base a dos teorías principales:

- Sociológica, relacionando conductas suicidas con la subcultura del rock
- Psicológica, relacionando suicidio con canciones específicas y factores de riesgo individuales

El presente capítulo pretende ahondar en los vínculos entre suicidio y rock, analizando el fenómeno desde dos puntos de vista opuestos: el suicido como fuente de inspiración a los artistas de rock, y el rock como fuente de inspiración al suicidio; y finalmente se aborda el problema del suicidio como el final de la vida de los propios artistas de rock.

EL SUICIDIO COMO INSPIRACIÓN EN EL ROCK

Al contrario que en otros entornos sociales y culturales, el suicidio no es precisamente un tema tabú. Más bien se podría afirmar todo lo contrario y considerar al suicidio como una fuente de inspiración, tanto para la elaboración de las letras de las canciones como a la hora de elegir el nombre del grupo. En el primer caso, si se realiza una búsqueda en las bases de datos de música como Discogs, aparecen 4469 referencias con la palabra "suicide" (suicidio) como título de un disco o de una canción, una cifra similar (incluso mayor) a las 4276 que encontramos si buscamos canciones o discos con la palabra "happiness" (felicidad) incluida en su título.



De estas más de 4000 referencias musicales suicidas, el 71,6% corresponden a artistas de rock, de modo que no es descabellado afirmar que existe una mayor inspiración suicida en la música rock comparado con otros tipos de música. Y esta asociación es aún mayor cuando buscamos términos suicidas como parte del nombre del grupo musical. En este caso nos encontramos 1285 artistas o grupos que utilizan la palabra "suicide" como parte de su nombre artístico, de los cuales el 97,7% se corresponden con artistas o grupos de rock (Fuente: Base de datos Discogs, Enero 2018).

Existen, por tanto, innumerables ejemplos de canciones de inspiración suicida, muchas de ellas de grupos populares con una amplia base de fans y millones de discos de ventas lo cual supone una gran difusión e impacto del mensaje que transmiten estas canciones (**Tabla 1**).

La aproximación al suicidio en los temas de rock es muy dispar. Hay canciones como el clásico "Suicide" de **Thin Lizzy**, donde se describe la escena y los sentimientos que despierta en nosotros la muerte por suicidio:

<i>The paper called it suicide</i>	El periódico lo llamó suicidio
<i>A bullet from a forty-five</i>	Una bala de cuarenta y cinco
<i>Nobody cared and nobody cried</i>	A nadie le importó y nadie lloró
<i>Don't that make you feel sad?</i>	¿No te sientes triste?
<i>No one saw the note beside the body</i>	Nadie vio la nota al lado del cuerpo
<i>No one knew the problems</i>	Nadie conocía los problemas
<i>But my god</i>	Pero Dios mío
<i>Suicide</i>	Suicidio

(Phil Lynott, 1975)

Mientras que en otros temas se profundiza en las razones que puede llevar a alguien a suicidarse, como el caso de "Jeremy", del grupo **Pearl Jam**, un tema en el que se abordan las circunstancias que rodearon a un caso real de suicidio de un niño, acompañado de un videoclip con contenido explícito que llegó a ser censurado.

<i>Dead lay in pools of maroon below</i>	Muerto yacía en una piscina de abandono
<i>Daddy didn't give attention</i>	Papá no le prestó atención
<i>Oh, to the fact that mommy didn't care</i>	Y de hecho a mamá nunca le importó
<i>King Jeremy the wicked</i>	El rey Jeremy el maldito
<i>Oh, ruled his world</i>	Mandaba en su mundo

(Eddie Vedder, Jeff Ament, 1992)

Cuando revisamos los títulos de discos, de nuevo el suicidio aparece como fuente de inspiración, de modo que nos podemos encontrar referencias como el directo de **Guns'n'Roses** "Live like a suicide" (Vivo como un suicida) o "Suicide Pact-You first" (Pacto suicida-Tú primero) de **Therapy**, incluso tenemos el caso de un disco conceptual orientado hacia el tema del suicidio en el rock: "The Crimson Idol", del grupo **W.A.S.P.**

Tabla 1. El Suicidio como inspiración en el rock: difusión

Título	Artista	Discos vendidos
Suicide	Thin Lizzy	10.000.000
Suicide is painless	Manic Street Preachers	12.000.000
Back to the other side	Kid Rock	13.000.000
Everything ends	Slipknot	25.000.000
Suicide Solution	Ozzy Osbourne	27.000.000
Skin o' my teeth	Megadeth	38.000.000
Jeremy	Pearl Jam	60.000.000
I hate myself and I want to die	Nirvana	78.000.000
Give me novocaine	Green Day	85.000.000
Fade to Black	Metallica	92.000.000
Rock'n'Roll Suicide	David Bowie	140.000.000

Fuente: RIAA (2018)

Considerado como una de las mejores obras del *heavy metal* clásico, y a modo de ópera rock, en "The Crimson Idol" se narra la historia del ascenso y caída de una estrella de rock ficticia llamada *Jonathan Steel*, cuya infancia y adolescencia están marcadas por la muerte de su hermano, el consumo de alcohol y drogas, el rechazo de sus padres y el abandono del hogar. *Jonathan* encuentra refugio y alivio a su dolor en la música, pero un rápido éxito, un mánager sin escrúpulos y los excesos clásicos del ambiente del rock desembocan en el fracaso y, finalmente, en el suicidio ahorcándose con las cuerdas de su guitarra. Este final por suicidio aparece en el tema que cierra el disco, "The great misconception of me":

*It was all I ever wanted,
everything I dreamed.*

*But the dream became my nightmare
and no-one could hear me scream.*

With these six-strings,

I make a noose

To take my life,

it's time to choose.

*The headlines read of my suicide,
of my suicide.*

Era todo lo que quería,
todo lo que soñé.

Pero el sueño fue pesadilla
y nadie me oyó gritar.

Con estas seis cuerdas,

hago un lazo

para quitarme la vida

es hora de elegir.

Los titulares hablarán de mi suicidio,
mi suicidio.

(*Blackie Lawless*, 1992)

Finalmente, no podemos dejar de reseñar a una serie de grupos que han utilizado las conductas suicidas como fuente inspiradora del nombre del propio grupo. Casos como la banda californiana **Suicidal Tendencies**, no sólo incluyen las conductas suicidas como nombre del grupo, sino que a lo largo de su discografía se encuentran numerosas referencias al suicidio, ya sea discos completos como "Suicidal for Life" o canciones individuales como "Suicidal Failure", "Suicide's an alternative", o "Suicidal maniac".

El uso del suicidio como fuente de inspiración para temas o álbumes se puede ver en el rock de todos los estilos, pero el caso de su utilización como nombre del grupo parece limitarse al rock más extremo. Aparte de los ya mencionados **Suicidal Tendencies**, cuyo estilo musical se mueve entre el *Hardcore* y el *Thrash Metal*, podríamos nombrar a las bandas **Suicide Silence** (*Death Metal*), **Suicide Nation** (*Black Metal*), **Career Suicide** (*Hardcore/Punk*) o **The Suicide Commandos** (*Punk rock*).

Esta popularización del mensaje suicida, así como su embellecimiento a través de la música, crea una visión casi romántica de las conductas suicidas, llegando incluso a trivializarlas al desaparecer ese tabú habitualmente asociado a este tipo de comportamientos. Si a esto se le suma la gran difusión de la música rock, que alcanza a millones de personas (mayoritariamente jóvenes), el resultado es que este estilo de música, especialmente las vertientes más duras, haya sido visto como un problema en determinados ámbitos sociales, llegando a plantearse la posibilidad de que exista un riesgo de poder generar comportamientos suicidas entre los seguidores del rock.

EL ROCK COMO INSPIRACIÓN DEL SUICIDIO

¿Puede la música inducir el suicidio? Esta es la pregunta que se hizo parte de la sociedad norteamericana a mediados de los años ochenta, especialmente grupos de presión del ámbito conservador, como el movimiento *Parents Music Resource Center* (PMRC), fundado por las esposas de un grupo de diputados y cuya misión era educar a los padres sobre músicas "peligrosas" para la juventud estadounidense, siendo el rock uno de sus principales objetivos. Aseguraban que el rock hacía apología de la violencia, el consumo de drogas, las actividades criminales, e incitaba al suicidio, y abogaban por la censura o la catalogación de la música.

La presión ejercida por este grupo incluía manifestaciones a la entrada de los conciertos y de las emisoras de radio que programaban música rock con carteles en los que se leían mensajes como "El rock destruye a nuestros hijos", "Stop Rock", o "Música Rock enemigo público N° 1", llegando a forzar la constitución de una comisión en el senado de los EE.UU. en la cual se valoró, entre otras acusaciones, si la música rock incitaba al suicidio.¹

Una de las canciones acusadas de promover las conductas suicidas fue el tema "Fade to Black" de **Metallica**, cuya letra finaliza de la siguiente manera: *There is nothing more for me, need the end to set me free (no hay nada más para mí, necesito el final para que me libere)*.

Si bien la comisión no consiguió el propósito de prohibir o censurar canciones (sí obtuvieron el compromiso de la industria discográfica de añadir una pegatina en la que se avisaba de la presencia de contenido violento, sexual, o lenguaje malsonante en las portadas de los discos), las acusaciones de incitación al suicidio continuaron hasta el extremo de llevar a la música rock ante los tribunales. En concreto, hubo dos casos especialmente mediáticos:

En 1988, los padres de un joven de 14 años que se suicidó mediante arma de fuego mientras escuchaba el disco "Speak of the Devil" de **Ozzy Osbourne**, acusaron al artista de ser el culpable de la muerte de su hijo, por incitación al suicidio a través del tema "Suicide solution" (que curiosamente no está incluido en el disco que escuchaba el día del suicidio). El artista fue absuelto en base a la primera enmienda a la Constitución de los Estados Unidos en lo concerniente a la libertad de expresión, puesto que no se demostró la presencia de mensajes subliminales.

Dos años después (1990), el grupo **Judas Priest** también tuvo que defenderse ante un tribunal de la acusación de incitación al suicidio de dos jóvenes, de 18 y 20 años, quienes pasaron seis horas escuchando el disco "Stained Class" mientras fumaban marihuana y bebían alcohol, para posteriormente dispararse a sí mismos con una pistola. La familia de los jóvenes denunció al grupo por incluir mensajes subliminales en sus canciones que incitaban al suicidio.

Tras 17 meses de juicio, el grupo fue absuelto. La sentencia indicaba que "aunque la música heavy metal pudo haber ejercido una mala influencia, los sonidos y letras están protegidos por la primera enmienda. Se añadía que no se había podido demostrar la presencia de mensajes subliminales y que había muchos otros elementos en las personalidades y situación de las víctimas a los que atribuir su comportamiento autodestructivo".²

El ruido mediático que rodeó a estos dos casos llamó la atención de la comunidad científica, de modo que algunos autores decidieron estudiar el problema desde el rigor de la investigación científica.

Fruto de este trabajo se desarrollaron dos hipótesis explicativas, una desde el campo de la sociología, desde una perspectiva cultural, y otra desde el campo de la psicología, basada en variables psicológicas individuales

La hipótesis cultural

Los trabajos que analizan la relación del suicidio con el rock, especialmente con el *Heavy metal*, desde un punto de vista sociológico, hablan de una subcultura del *Heavy metal*³ que podría predisponer al suicidio en base a la presencia de factores de riesgo sociodemográficos, como una mayor proporción de personas de clases trabajadoras con menos ingresos, especialmente entre los fans del *Thrash metal*⁴; mayor posibilidad de pertenecer a familias desestructuradas y con problemas de relación con los padres⁵⁻⁶, una desproporción del género masculino, debido al énfasis de las letras e imagen de los grupos de *Metal* en la masculinidad (hay que recordar que los hombres tienen 4 veces mayor riesgo de suicidio que las mujeres)⁷; y una mayor prevalencia de uso de alcohol y drogas, especialmente entre los seguidores del *Punk* o del *Heavy metal*⁸.

Por otro lado, los fans del *Heavy metal* muestran un menor sentimiento religioso (de hecho, muchos de los grupos adoptan iconografía y escriben canciones de temática satánica), de modo que están deficitarios en uno de los tradicionales factores de protección de las conductas suicidas.⁹

La hipótesis psicológica

A diferencia de la hipótesis sociológica, la psicológica se centra en factores individuales a la hora de establecer una relación entre rock y suicidio, de forma que serían los rasgos de personalidad o aspectos psicopatológicos concretos de cada persona los que predisponen a las conductas suicidas.

En este sentido, algunos autores encuentran una asociación entre los sentimientos que despierta en los adolescentes la escucha de una canción determinada (especialmente la sensación de tristeza y sentirse "peor" después de la escucha) como factor de vulnerabilidad suicida.¹⁰

Estos sentimientos depresivos se han intentado vincular a los diferentes estilos o al contenido de las letras de las canciones, pero no se ha podido demostrar dicho vínculo.

Un estudio de tipo proyectivo investigó el impacto de las canciones con contenidos suicidas. Los participantes rellenaban cuestionarios de personalidad y estado de ánimo antes y después de exponerse a las "canciones suicidas", escribiendo además, a modo de test proyectivo, una historia evocada por la música escuchada. El resultado de los test apenas aportó diferencias pre- y post-escucha y, sorprendentemente para los autores, el 68% de los participantes escribió contenidos altruistas en las historias proyectivas post-escucha.¹¹

Más allá de lo subjetivo-proyectivo, se han hecho estudios en los que se han incluido parámetros biológicos para complementar la medición de la respuesta a la escucha de canciones extremas (incluido el *Heavy metal*) que podrían predisponer al suicidio y, de nuevo, no sólo no se ha comprobado que exista relación, sino que, al contrario de lo esperado, la escucha de las canciones se sucedía de un aumento de las emociones positivas.¹²

Tomados en conjunto, estos resultados hablarían de factores intrínsecos de riesgo de suicidio no atribuibles a la propia música, de modo que no sería la música la que predispone

al suicidio. Así se ha comprobado recientemente en un meta-análisis, en el que se analizan 21 estudios sobre el impacto de la música en la suicidalidad, y se descarta la existencia de "canciones suicidas".¹³

EL SUICIDIO COMO EL FINAL DE UNA VIDA DE ROCK

El último de los vínculos que vamos a abordar entre rock y suicidio tiene que ver con los propios artistas. Al igual que la historia que da forma al disco de **W.A.S.P. *The Crimson Idol***, el suicidio como causa de muerte de las estrellas de rock no es un fenómeno infrecuente. Como se puede observar en la **Tabla 2**, son muchos los artistas que han hecho suya la frase "*Too fast to live, too young to die*" (Vivió demasiado rápido, murió demasiado joven), que se asocia a los excesos del rock, en estos casos con un final suicida.

Tabla 2. *Artistas de rock muertos por suicidio, edad y método*

Artista	Edad	Método
Chris Acland (Lush)	30	Ahorcamiento
Chester Bennington (Linkin Park)	41	Ahorcamiento
Bobby Bloom	28	Arma de Fuego
Graham Bond	36	Vías de tren
Roy Buchanan	48	Ahorcamiento
Kurt Cobain (Nirvana)	27	Arma de fuego
Chris Cornell (Soundgarden)	52	Ahorcamiento
Vincent Crane (Atomic Rooster)	44	sobredosis fármacos
Ian Curtis (Joy Division)	23	Ahorcamiento
Brad Delp (Boston)	55	Intoxicación CO
Nick Drake	26	Sobredosis fármacos
Tom Evans (Badfinger)	36	Ahorcamiento
Matthew Fletcher (Heavenly)	26	-----
Danny Gatton	49	Arma de fuego
Pete Ham (Badfinger)	28	Ahorcamiento
Michael Hutchence (INXS)	37	Ahorcamiento
Phyllis Hyman	44	Sobredosis fármacos
Billy MacKenzie (Associates)	39	Sobredosis drogas
Richard Manual (The Band)	42	Ahorcamiento
Yogi Norton (Luther Vandross)	34	Precipitación
Phil Ochs	35	Ahorcamiento
Dolores o'Riordan (Cranberries)	46	Sobredosis fármacos
Ingo Schwichtenberg (Helloween)	29	Vías del tren
Del Shannon	51	Arma de fuego
Layne Staley (Alice in Chains)	35	Sobredosis intencional
Rory Storm	32	Sobredosis fármacos
Biggie Tempo (Bhundu Boys)	37	Ahorcamiento
Jason Thirsk (Pennywise)	29	Arma de fuego
Paul Williams (Temptations)	34	Arma de fuego
Al Wilson (Canned Heat)	27	Sobredosis fármacos
Wendy o' Williams (Plasmatics)	38	Arma de Fuego

¿Por qué alguien famoso que ha alcanzado el éxito se suicida? De nuevo son muchas las explicaciones que se han buscado para responder a esta pregunta, con explicaciones que incluyen el concepto del suicidio romántico, asociado a una actitud de vida bohemia o nihilista.

Cuando se analizan los casos de suicidios más conocidos, y de los que se disponen más datos, la realidad detrás de estos suicidios deja de ser romántica, apareciendo los factores de riesgo de suicidio que se observan en la población suicida general, especialmente en lo referente a los trastornos mentales. Si repasamos la **Tabla 3**, podemos observar cómo la presencia de un trastorno afectivo mayor es la norma, así como la comorbilidad con el uso de alcohol y drogas, situación que multiplica el riesgo de suicidio y que estaría detrás de la mayoría de los suicidios de las estrellas de rock.

Por otro lado, están los suicidios relacionados con los sentimientos de fracaso asociados a la pérdida de popularidad, a problemas económicos tras haber disfrutado de vidas de millonarios, o la sensación de vacío que a veces experimentan después de una vida plena dedicada al rock.

Como ejemplo más llamativo de vinculación entre un estilo de rock y el suicidio tenemos el caso del *grunge*. Se trata de un estilo surgido en la ciudad norteamericana de Seattle, cuyas canciones tienen un punto entre lo apático, lo desgarrador y lo melancólico, con letras de contenido depresivo, pesimistas, centradas en los aspectos más miserables de la sociedad. Los cuatro grupos más importantes de este movimiento fueron **Pearl Jam, Nirvana, Alice in Chains, y Soundgarden**, con unas ventas de más de 60 millones de discos en la década de los 90. Pues bien, los líderes de tres de estos cuatro grupos (*Kurt Cobain-Nirvana, Chris Cornell-Soundgarden, Layne Staley-Alice in Chains*) se suicidaron.

El hecho de ser personajes mediáticos, continuamente rodeados de gente más o menos cercana, y con gran exposición pública, nos da acceso a mucha información (incluidas las notas de suicidio) que nos ayuda a reconstruir los momentos previos al suicidio, permitiendo hacer un análisis retrospectivo de lo ocurrido a modo de autopsia psicológica.

Tabla 3. *Artistas de rock muertos por suicidio, psicopatología asociada*

Artista	Psicopatología
Chris Acland (Lush)	Depresión
Chester Bennington (Linkin Park)	Depresión. Adicción a drogas
Roy Buchanan	Adicción alcohol y drogas
Kurt Cobain (Nirvana)	Depresión. Adicción alcohol y drogas.
Chris Cornell (Soundgarden)	Depresión
Vincent Crane (Atomic Rooster)	Trastorno Bipolar
Ian Curtis (Joy Division)	Depresión. Adicción a drogas
Brad Delp (Boston)	Depresión
Pete Ham (Badfinger)	Depresión. Adicción alcohol
Michael Hutchence (INXS)	Depresión. Adicción cocaína
Dolores o'Riordan (Cranberries)	Trastorno bipolar
Ingo Schwichtenberg (Helloween)	Esquizofrenia
Layne Staley (Alice in Chains)	Adicción alcohol y drogas
Wendy o' Williams (Plasmatics)	Antecedentes conducta suicida

En la nota de suicidio de *Kurt Cobain*, por ejemplo, podemos entrever a una persona consumida por la depresión y la adicción a las drogas, a quien la música, otrora su pasión, ya ni siquiera le motiva. Esto se refleja claramente en frases como "Ya hace demasiado tiempo que no me emociono, ni escuchando ni creando música, ni tampoco escribiéndola, ni siquiera haciendo *rock'n'roll*"; "Me siento increíblemente culpable"; "En nuestras últimas giras he apreciado mucho más a todos los fans que he conocido personalmente, pero a pesar de ello no puedo superar la frustración y la culpa"; "Gracias a todos desde lo más profundo de mi estómago nauseabundo por vuestras cartas y vuestro interés durante los últimos años. Se me ha acabado la pasión, y recordad que es mejor quemarse que apagarse lentamente".

En cambio, la nota que dejó *Wendy O' Williams* nos acerca más al concepto del suicidio como máxima expresión de la libertad individual del ser humano, cercano a los postulados de *Nietzsche* en *El Ocaso de los Ídolos*: "El acto de quitarme la vida no es algo que decida hacer a la ligera. No creo que nadie se quite la vida sin antes haberlo reflexionado profundamente durante un largo período. De todas formas, estoy convencida de que el derecho a poder hacerlo es uno de los derechos fundamentales que alguien puede llegar a tener en una sociedad libre. Pienso que la mayoría de lo que hace el mundo no tiene ningún sentido, pero el sentimiento con respecto a lo que estoy haciendo suena alto y claro en el interior del oído, en un lugar en el que no hay yo, sólo la calma. Amor eterno, *Wendy*."

CONCLUSIONES

El suicidio no es un tema tabú en la cultura del rock. Al contrario, está presente de forma habitual en sus discos, canciones, hasta en el nombre de los grupos.

La música rock no incita al suicidio, no existen las "canciones suicidas", si bien factores sociales asociados a la subcultura del rock podrían justificar un aumento en la tasa de suicidios.

La presencia de factores de riesgo tradicionales de las conductas suicidas explica la mayoría de suicidios de las estrellas del rock, de modo que al estudiar los suicidios de forma individual desaparece el mito del suicidio bohemio de los artistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. García JD. *Highway to hell: Laws, lawsuits and moral panic over Heavy Metal music*. En: Packer S, Eddington J, eds. *A history of evil in popular culture*. Santa Barbara, California: Praeger; 2014.
2. Litman RE, Farberow NL. *Pop-rock music as precipitating cause in youth suicide*. *J Forensic Sci*. 1994;39(2):494-99
3. Stack S, Gundlach J, Reeves JL. *The heavy metal subculture and suicide*. *Suicide Life Threat Behav*. 1994;24(1):15-23
4. Weinstein D. *Heavy metal: A cultural sociology*. New York: Macmillan; 1991
5. Arnett J. *Heavy metal music and reckless behavior among adolescents*. *J Youth Adolescence*. 1991;20:573-592.
6. Wass H, Miller MD, Stevenson RG. *Factors affecting adolescents' behavior and attitudes toward destructive rock lyrics*. *Death Studies*. 1989;13:287-03.
7. Schrijvers DL, Bollen J, Sabbe BG. *The gender paradox in suicidal behavior and its impact on the suicidal process*. *Journal of affective disorders*. 2012; 138(1): 19–26
8. Vuolo M, Uggen C, Lsgeson S. *Taste clusters of music and drugs: Evidence from three analytic levels*. *British Journal of Sociology*. 2014;65:529-554
9. Stack S. *Heavy metal, religiosity, and suicide acceptability*. *Suicide Life Threat Behav*. 1998;28(4):388-394.
10. Martin G, Clarke M, Pearce C. *Adolescent suicide: music preference as an indicator of vulnerability*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(3):530-535.
11. Peterson RJ, Safer MA, Jobes DA. *The impact of suicidal rock music lyrics on youth: an investigation of individual differences*. *Arch Suicide Res*. 2008;12(2):161-169
12. Sharman L, Dingle GA. *Extreme Metal Music and Anger Processing*. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:272
13. Stack S, Lester D, Rosenberg JS. *Music and suicidality: a quantitative review and extension*. *Suicide Life Threat Behav*. 2012;42(6):654-671

CONCLUSIONES

VI

EL SUICIDIO DESDE OTRO PUNTO DE VISTA

El suicidio siempre ha representado un problema para las teorías evolucionistas. De hecho, supone un grave inconveniente para la teoría evolucionista de Darwin, basada en la selección natural, puesto que esta nunca producirá en un ser una estructura más perjudicial que beneficiosa para él. La selección natural solo actúa por y para el bien del ser vivo.

Son tres las hipótesis evolucionistas actuales sobre el suicidio:

- a) El suicidio como adaptación. Es decir, sería una característica heredada de la especie por selección natural.
- b) El suicidio como un subproducto: Una característica no seleccionada por selección natural directa, sino que va en otro paquete de características.
- c) Ruido o azar: Esto tendría que ver con una deriva genética y no la vamos a tener en cuenta.

Denys deCatanzaro: El suicidio como adaptación (1981)

La base de la teoría de este autor es la del gen egoísta y parte del concepto de *fitness* que elaboró Hamilton. *Fitness* sería la capacidad de un individuo para reproducirse, para pasar sus genes a otra generación. Este acto serviría para ayudar a la supervivencia y reproducción de sus familiares (*inclusive fitness*). Sobre esta base, deCatanzaro plantea que:

- 1) El sujeto que se suicida tendría una reducción del *fitness* biológico en comparación con otros. Poseería una capacidad reducida para pasar los genes a otra generación. En este caso, la selección natural no actuaría previniendo el suicidio. Existen factores de riesgo que disminuyen el *fitness* como enfermedad grave, ser soltero, divorciado, viudo, estar en la ruina... Sería como un aviso de "no debo pasar mis genes a la siguiente generación".
- 2) El suicidio por altruismo. Cuando la capacidad reproductiva disminuye, la autoeliminación se vería favorecida si trajera beneficios para la familia (para sus genes). Esto es una realidad clínica (pacientes que se consideran una carga para su familia), que podría ser explicado según esta hipótesis.

Cliffor Alan Soper: El suicidio como subproducto (2017)

El hombre poseería dos capacidades:

- 1) La capacidad de experimentar dolor psicológico, emocional o social. Teniendo en cuenta que el dolor es un producto de la adaptación por aprendizaje.

2) Nuestra capacidad intelectual, nuestra conciencia, que nos hace concebir que la muerte es una opción para terminar con ese dolor (actuación de nuestro cerebro).

El autor se pregunta que, dado que tanto el dolor como el cerebro son universales, ¿por qué es tan baja la frecuencia de suicidio? Para ello plantea una serie de defensas de primera y de última línea que actuarían como defensas anti-suicidio.

Estas defensas poseen unas características entre las que se encuentran: defensas involuntarias, intuitivas, controladas por el sistema autónomo y no aprendidas; operan de forma compulsiva, el disparo de ellas son las ideas de suicidio o el dolor psicológico, disminuyen la sensación de dolor o disminuyen la capacidad intelectual de organizar y planificar el suicidio, o la combinación de ambas, pueden hacer que el sujeto se comporte de manera irracional.

Si nos preguntamos sobre qué mecanismos psicológicos cumplirían estas premisas estamos ante lo que son trastornos mentales comunes: depresión, alcoholismo, adicciones, TOC, psicosis. En realidad, estos trastornos, según esta teoría, serían sustitutos del suicidio; serían defensas últimas ante el suicidio. En este sentido síntomas frecuentes en estos trastornos como: apatía, abulia, inhibición, embotamiento, desapego emocional, trastornos cognitivos..., podrían interpretarse como defensas ante el dolor psicológico que le llevaría al sujeto a pensar en el suicidio y planificarlo. Otros como el alcohol, las drogas, las alucinaciones o los delirios pueden ser claros sustitutos.

Sin embargo, es lógico pensar que deben existir otras defensas antes de que tengamos que recurrir a tener un trastorno mental común, defensas de primera línea, como: Psicológicas: Como el autoengaño respecto a la muerte y sesgos cognitivos propios relacionados con la autoestima y el optimismo. Culturales: La religión, el tabú del suicidio y el estigma del suicidio.

Estas teorías evolucionistas aquí planteadas, traen aparejado una serie de cuestiones que habría que tratar de controlar: Si los trastornos mentales comunes son defensas ante el suicidio, ¿los tratamos?, ¿de qué manera? ¿habría que luchar contra el tabú o contra el estigma? Si lo hacemos, ¿estaríamos fomentando el suicidio? Sin duda, esta tesis de Soper enriquece mucho el acercamiento a la teoría evolucionista del suicidio.

Hablar de la eutanasia o suicidio asistido (EAS) genera un debate ético cuando se refiere a sufrimiento somático insoportable, que se incrementa en el caso de sufrimiento psiquiátrico insoportable y en el que, sin duda alguna, deben participar los psiquiatras. Son diversos, los países de Europa que contemplan el EAS en pacientes no terminales: como Países Bajos, Bélgica, Luxemburgo y, recientemente, Suiza, lo que es de gran importancia para el tema que tratamos.

En un trabajo retrospectivo (2007-2011) llevado a cabo en Bélgica, en 100 pacientes con trastornos psiquiátricos que solicitaron el EAS, se obtiene como significativos los siguientes resultados: Las mujeres representaban un porcentaje muy superior al de hombres, la edad media era de 47 años, con una gran desviación típica y los trastornos del humor representaban el porcentaje más alto de las patologías encontradas, aunque en un 90% de los pacientes existía algún tipo de comorbilidad. De las 100 solicitudes, solo 48 fueron aceptadas para que se llevara a cabo el EAS, y de estos, 11 cancelaron su deseo y 2 se suicidaron antes. De los 52 rechazados, se suicidaron 4.

Otro estudio, también sobre datos oficiales de Bélgica desde que se introdujo en la legislación la eutanasia (2002), hasta el 2013, arroja datos similares al anterior: mujeres mayoritariamente, con depresión con o sin comorbilidad y mediana edad. Sin embargo, proporciona un dato importante que es el incremento de EAS en pacientes con trastornos psiquiátricos desde 2007 que oscilaba en torno al 0,2%, hasta el 2013, en el que hay un 3%. Hodel y Trachsel ante estas cifras consideran que la psiquiatría paliativa es de gran importancia, enfocada a tratar el sufrimiento que produce una enfermedad severa persistente.

Un tercer estudio, esta vez holandés, sobre 66 casos obtuvieron una inversión en la proporción hombre-mujer, respecto a los estudios anteriores y el mayor porcentaje estaba entre los 50 y 70 años. La mayoría tenía enfermedades crónicas, a menudo más de un trastorno y presentación severa. Los trastornos del humor era la afección que más porcentaje presentaba. Se señalaba que un 56% de los sujetos habían rechazado los tratamientos convencionales y los psiquiatras entraron a formar parte como consultores independientes en el 59% de los casos, en un 11% no se involucró a ningún psiquiatra y en un 24% hubo desacuerdo entre los médicos.

Todo lo anterior, nos hace plantearnos el constructo de depresión resistente, puesto que el EAS se contempla ante una situación médicamente inútil o resistente al tratamiento, siendo el sufrimiento insoportable e intratable, y no hay perspectivas de mejora. En la actualidad no hay consenso respecto a qué casos pueden ser considerados curables o incurables, no tenemos predictores de respuesta, los tratamientos basados en la evidencia no llegan a la patología psiquiátrica y el curso de la enfermedad psiquiátrica se complica con muchos otros factores a parte del tratamiento que no se tienen en cuenta.

Es importante mantener la esperanza en estos pacientes, pues se ha visto que protege a los pacientes depresivos del suicidio, y se correlaciona con una alianza positiva entre terapeuta y paciente.

De otro lado, se plantea si el sujeto que tiene una enfermedad psiquiátrica severa posee la capacidad para tomar decisiones y, sin embargo, las solicitudes de EAS no reciben un buen tratamiento para determinar si el paciente que lo solicita es capaz o no; es decir, si posee habilidades para comprender los hechos, las consecuencias, razonar sobre los mismos y a partir de ahí hacer una elección libre.

Otro aspecto al que hay que atender es al de «sufrimiento insoportable» y que es el posible origen del deseo de muerte para calmar ese dolor psicológico y/o físico que no se puede tolerar. En este sentido los fármacos anti-suicidio como la ketamina o la buprenorfina pueden actuar cambiando el panorama a corto plazo de la realidad y ofrecer una alternativa más eficaz a estos pacientes.

Es imposible que actitudes extremas sobre la consideración del suicidio se pongan de acuerdo. Estas serían, de un lado, la de autores como Jung (1935) que consideran que la vida pertenece a cada individuo y tiene derecho a vivirla, o hacer lo que quiera con ella; y de otro, autores como V. Frankl (1946), que creen que la vida es de cada uno, pero que no les pertenece por completo, porque le ha sido dada por sus ancestros, la sociedad o cualquier divinidad; por lo que no se puede decidir sobre ella. Estas posturas, se hacen patentes a lo largo de la historia, en función del momento sincrónico, de la estabilidad o no de valores

prevalecientes, porque muerte y suicidio siempre se dan la mano. Este hecho queda muy bien descrito en la *Historia del suicidio* de George Minois, destacando:

- 1) El poder intenta evitar y ocultar el suicidio;
- 2) El matar al cadáver del gobierno revolucionario francés era la única e irrisoria respuesta del estado;
- 3) La contradicción persistente de sentir admiración por los suicidas en la literatura o los militares. En el momento actual, la situación aún es más peliaguda ante la mayor proporción de personas de edad avanzada y el aumento de enfermos terminales, que facilitan nuevos matices en la conducta suicida. El suicidio es una decisión privada pero matizada, coloreada por lo social, lo cultural y lo biológico.

Junto al derecho a morir, se formula el derecho a no haber nacido planteado desde los derechos adquiridos por personas con graves problemas físicos: discapacidad adquirida, genética o hereditaria. Estos reclaman responsabilidades a padres, médicos y a cualquiera que tenga que ver con su existencia al más puro estilo del síndrome de Segismundo, por llevar una existencia "tan injusta". La reivindicación de este colectivo no solo ha implicado a las personas cercanas, sino que han llegado a los tribunales de justicia, llegando a incorporar en el ámbito de la jurisprudencia la evaluación de una serie de modelos teóricos sobre los que valorar lo relacionado con un nacimiento ilícito y vida injusta. Lo más importante de este proceso que estamos sufriendo, es que más allá de las extensiones jurídicas y políticas el colectivo "derecho a no haber nacido" abre un amplio campo para la reflexión, hasta el punto que los tribunales tendrán que enfrentarse a temas que no son de su ámbito como: "el sentido o valor de la existencia por encima de la vida".

Kalish ha dividido lo indivisible, la muerte, distinguiendo tres planos de existencia, que implica tres tipos de muerte:

- 1) La muerte psicológica (pérdida de conciencia de uno mismo y de lo que nos rodea: vejez, Alzheimer, accidente vascular cerebral...)
- 2) La muerte social (el resto del mundo te percibe como inexistente: internamiento en una residencia de ancianos)
- 3) La muerte física ya sea biológica o clínica, parcial o total (sujeto en coma, mantenido por aparatos). Según este autor, el suicidio es más un conjunto de actitudes que una decisión.

El derecho al suicidio no es un hecho puntual. Como dice Lester (2006) plantearse el suicidio puede ser una muerte adecuada y racional, siempre que se alcancen de acuerdo con una muerte psicológica, social y física, pero eso se trataría de un suicidio razonable que no racional.

El suicidio sería el único derecho que solo se decide a posteriori, lo que carece de importancia para el que lo ha cometido.

LA CLÍNICA DEL DÍA A DÍA EN LA CONDUCTA SUICIDA

Hablar de Depresión Mayor, es hacer referencia a un tema de gran importancia ya que afecta a un alto porcentaje de la población que oscila entre el 10 y el 15%. Se trata, además, de una enfermedad que está descrita como la primera causa de discapacidad y que en el plazo de dos años se convertirá en la segunda causa de carga global por enfermedad. Con

independencia de lo anterior, lo más preocupante en estrecha relación con el suicidio, es la existencia de un porcentaje situado entre el 10 y el 30% de pacientes que se muestran resistentes al tratamiento.

Las consecuencias que se derivan de la mala respuesta al tratamiento son:

- a) Generar unos costes económicos, tanto directos como indirectos, que son manifiestamente superiores a los que resultan de pacientes que sí responden al tratamiento,
- b) Desencadenar un exceso de mortalidad por suicidio en comparación con la población general. En este sentido debe aclararse que la suicidabilidad es también un factor de riesgo que se relaciona estrechamente con la resistencia al tratamiento.

En relación a la búsqueda de factores causales que pudieran ser comunes entre suicidabilidad y depresión resistente es conveniente llamar la atención sobre:

- a) Las experiencias adversas a edades tempranas tales como el abuso y la negligencia emocionales,
- b) La activación de la microglía llevaría a una alteración del normal metabolismo del ácido quinurérico con efecto exotóxico que acabaría provocando una disminución del volumen cerebral,
- c) La existencia de una conexión entre acontecimientos traumáticos estresantes y ser portador del alelo corto del gen del transportador de serotonina y
- d) La importancia del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en el comportamiento suicida.

La posible existencia de variables comunes en la causalidad de conductas suicidas y depresión resistente puede y debe ser criticada, ya que existen evidencias científicas contradictorias en relación con: vinculación entre experiencias estresantes y el gen del transportador de la serotonina, así como, en las relaciones entre genes y ambiente.

Las conclusiones más destacadas son:

- a) Que la depresión resistente, más allá del porcentaje que represente del total de enfermos tratados, es un grave problema sanitario con repercusiones múltiples.
- b) No se puede afirmar con rotundidad que existan factores causales comunes en la suicidabilidad y la depresión resistente, lo cual no evita la conveniencia de profundizar en la investigación de los señalados anteriormente y
- c) Ante la no respuesta terapéutica de nuestros pacientes debemos reconsiderar nuestro diagnóstico y buscar abordajes complementarios o diferentes a los utilizados.

Desde hace más de cuarenta años y hasta la actualidad, se viene insistiendo en la importancia de los aspectos metodológicos (definición, medición, elección de controles, etc.) a la hora de investigar en el ámbito de los acontecimientos vitales relacionados con el suicidio.

Se han abordado cinco cuestiones esenciales con relación a los acontecimientos vitales y el suicidio: el proceso suicida y cómo los acontecimientos vitales inciden en él, los factores predisponentes, análisis de las variables precipitantes, las posibles interacciones y la especificidad.

En lo relativo al proceso suicida y los acontecimientos vitales, se ha producido un cambio de modelo de estudio pasando del socio-ecológico a la medicina de precisión, en la que los

acontecimientos vitales se incluyen dentro de lo que se denomina "exposoma". En la clínica diaria, cuando tenemos que decidir si dar el alta o ingresar a un paciente que presenta una conducta suicida, nos basamos en el análisis de formulaciones de riesgo con el grave inconveniente que supone el hecho de que ningún método de valoración de riesgo suicida cuenta con niveles de fiabilidad, validez, sensibilidad y especificidad que permitan determinar su efectividad real en la predicción del riesgo suicida. Por otra parte, se ha podido demostrar que la mayoría de los suicidios no siguen el trayecto habitual que iría desde la ausencia de ideas suicidas al suicidio consumado, pasando por deseos de muerte, ideación suicida y plan suicida.

En cuanto a los factores predisponentes se destaca que:

- a) En un reciente estudio se ha podido comprobar que tanto los antecedentes de maltrato infantil, de abuso sexual y de abuso emocional en la infancia, alcanzan valores muy elevados en la población de sujetos con intentos de suicidio. Cuando se comparan estos datos con población general se aprecia que en esta las cifras de maltrato y abuso son significativamente inferiores.
- b) La relación que existe entre la gravedad de los intentos de suicidio y los acontecimientos vitales en edades tempranas señalan, que de producirse estos últimos, los intentos de suicidio se expresan con mayor violencia y gravedad.
- c) Cada vez es más evidente la importancia preventiva, que en relación con el suicidio tienen, el cuidado social, emocional y educacional de los niños desde edades muy tempranas.

Dentro de los factores precipitantes sobresalen los siguientes aspectos:

- a) Con independencia de los acontecimientos vitales, sabemos que existe una distribución temporal de los intentos suicidas que hace que estos varíen en función del día de la semana, de la estación del año, de la naturaleza festiva o no del día, etc.
- b) Los factores de riesgo precipitantes más importantes son: discusiones familiares, divorcio, cambios en la rutina de vida y cambios en las actividades sociales.
- c) Con la reciente crisis económica en España se pudo constatar la relación entre recesión (más de tres meses de descenso del PIB) y el suicidio, siendo especialmente llamativo en varones con edades comprendidas entre los 24 y 40 años.

Respecto a las interacciones, hay que recordar que existen factores mediadores entre los acontecimientos vitales y el suicidio, entre las cuales destacan: el consumo de alcohol, la impulsividad, la detección de síntomas psiquiátricos y la disfunción socio-familiar.

En el ámbito de la especificidad hay que apuntar dos factores vinculados singularmente con el suicidio: el egoísmo y la anomia, que mantienen entre sí una afinidad especial.

Además de tener presente todo lo comentado a cerca de la relación entre suicidio y acontecimientos vitales es necesario puntualizar, la necesidad de realizar un análisis pormenorizado de la persona concreta para evaluar la incidencia que los diversos acontecimientos tienen particularmente en ella.

En Psiquiatría infantil se atiende a un número considerable de adolescentes con síntomas no muy claros que podrían corresponderse con el inicio de una psicosis. Esta realidad clíni-

ca ha obligado a los psiquiatras infantiles a crear el concepto de "Estado mental en riesgo", para referirse a ese cortejo sintomatológico poco definido pero relevante.

Resulta imprescindible resaltar algunas de las bases teóricas sobre las que se asienta la paidopsiquiatría:

- a) Se trabaja con "psicopatología evolutiva" en el marco de las grandes diferencias que existen entre infancia, niñez y adolescencia, tanto en aspectos legales, como madurativos y familiares.
- b) La nosología y la nosotaxia son muy diferentes a las del adulto.
- c) Al igual que en Psiquiatría de adultos en la infantil se emplea la "psiquiatría basada en evidencias".
- d) Se realiza una Psiquiatría basada en la individualización y en la personalización.

El estudio evolutivo de la esquizofrenia obliga a considerar, desde la perspectiva del psiquiatra infantil, la existencia de la esquizofrenia de inicio muy temprano (por debajo de los 13 años) y la de inicio temprano (por debajo de los 18 años). En ambos casos, se trata de primeros episodios en poblaciones infanto-juveniles que aparecen en pleno desarrollo madurativo del sujeto y sobre los cuales se sabe que:

- a) Son trastornos con peor pronóstico que la esquizofrenia de inicio estándar.
- b) La prevalencia de la esquizofrenia de inicio muy temprano oscila entre el 1,6 y 1,9 por 100.000, siendo algo superior para la de inicio temprano (2-3 por 100.000).
- c) De los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano, solo el 15,4% tienen una buena evolución a largo plazo, siendo moderada en el 24,5% de los casos, y pobre en un alto porcentaje que supera el 60%.
- d) Entre el 11 y el 20% de los sujetos con esquizofrenia, su inicio es temprano.

El seguimiento pormenorizado del curso evolutivo de la esquizofrenia permite afirmar que, en la práctica totalidad de las esquizofrenias del adulto, pudo advertirse en la infancia y adolescencia síntomas que apuntaban hacia un pre- desarrollo del trastorno esquizofrénico (pródromos). Ahora bien, no todos los niños o adolescentes con pródromos terminarán desarrollando una esquizofrenia en la edad adulta. A pesar de la dificultad de definir con precisión estos pródromos y de la gran variabilidad sintomatológica que presentan, su valor clínico es indudable para una posible prevención.

Dentro de la diversidad terminológica y conceptual con la que se identifican los pródromos, existen tres denominaciones que resultan particularmente ajustadas: los síntomas psicotiformes (PLEs), el trastorno psicótico atenuado (APS) y el primer episodio psicótico (FEP).

En relación con los síntomas psicotiformes o experiencias de tipo psicótico (PLEs) en niños y adolescentes:

- a) No sabemos como las expresan ni como hacen la narrativa.
- b) Aún existen pocos estudios en los que se valoren la simulación o la mala descripción de estas experiencias.
- c) Algunos autores excluyen de estas experiencias a los amigos imaginarios, las ideas inmaduras, las alucinaciones hipnagógicas-hipnopómpicas y las imágenes eidéticas.

- d) La frecuencia de presentación oscila en un enorme rango que va del 0.6 al 84%. Su prevalencia es del 8% en niños y del 28% en adultos. Un 2% de los niños con edades comprendidas entre los 10 y los 12 años sufren malestar por estas experiencias.

La relación encontrada entre experiencias psicóticas y los pensamientos y conductas suicidas pueden resumirse en los siguientes datos extraídos de investigaciones recientes:

- a) Existe un riesgo de pensamientos y conductas suicidas hasta tres veces mayor en la población con experiencias psicóticas.
- b) En muestras escolares (niños con 12 años) se aprecia una fuerte relación entre experiencias psicóticas e intentos suicidas.
- c) En muestras infantiles hay una relación significativa entre el número de experiencias psicóticas y los pensamientos y conductas suicidas.
- d) La prevalencia de ideación suicida en muestras comunitarias con experiencias psicóticas es del 28,5%, siendo del 10,8% para planes suicidas y del 10,2% para los intentos suicidas.

Aunque se dispone de amplia información que vincula a las experiencias psicóticas o psicótiformes con los pensamientos y conductas suicidas en niños y adolescentes, carecemos de capacidad para trasladar todo este conocimiento con efectividad a la práctica clínica.

NEUROBIOLOGÍA DE LAS CONDUCTAS SUICIDAS

El suicidio desde el punto de vista neurobiológico es considerado un trastorno heterogéneo, para el que no tenemos biomarcadores clínicos y en el que para probar los fármacos se necesitan muestras demasiado amplias de sujetos, de las que se carece. Según la EPA, el 90% de los casos tienen patología de base, los fármacos utilizados tienen un amplio rango terapéutico, con factores adicionales de riesgo, como la ansiedad, con efectos adversos que pueden incrementar el riesgo de suicidio y que hay que saber que es una enfermedad que se puede prevenir.

Modelos neurobiológicos de la conducta suicida.

- Modelo De Estrés-Diátesis en conducta suicida: En este modelo se parte de la experiencia genética que da lugar al trastorno psíquico y a la capacidad suicida. Esta experiencia genética proviene: de un lado, de la diátesis o susceptibilidad, diferente a la enfermedad de base, que tiene que ver con el genoma implicando a la HNA, 5HT, NA, GABA y BDNF y, de otro, el estrés que influye el epigenoma y este en la experiencia genética. De esta manera encontraríamos sujetos con carga genética para la conducta suicida baja, media o elevada.
- Genética y suicidio: Podemos hablar de la modificación de 1 gen o de una familia de genes. Estudiar este método es costoso. La asociación entre genética y suicidio es compleja y necesita del estudio complementario del endofenotipo (rasgos impulsivos y agresivos). Normalmente, se habla de una heredabilidad del 40%, con un impacto del polimorfismo bajo, con factores no genéticos a considerar y con factores protectores para tener en cuenta.
- Epigenética y suicidio: Existen a) una modificación del ADN (metilación) y b) una acetilación de las histonas. Esto se ha comprobado en los cerebros de suicidas post-

morten en los que se han visto estas modificaciones epigenéticas. Para el futuro se debería trabajar con psicofármacos que modifiquen la epigenética de la metilación y de la acetilación.

- Suicidio y cambios morfológicos funcionales del cerebro: Son conocidos los cambios en la corteza con disminución del BDNF, alteraciones serotoninérgicas, noradrenérgicas, el descenso del BDNF en hipocampo y disminución de receptores glucocorticoides en el *girus*.
- Alteraciones en el eje Hipotálamo-Hipófisario-Adrenal: Existe un déficit de receptores de cortisol, no se detectan los incrementos de cortisol ante situaciones de estrés y los receptores siguen funcionando produciendo una disminución de la capacidad energética de la neurona que afecta al hipocampo. Se presentan déficits cognitivos y se incrementa la impulsividad. Se ha comprobado altos niveles de DHEAS en LCR en intentos de suicidio respecto a voluntarios sanos y estos altos niveles se relacionan con la agresividad. Quizá pueda constituirse en el futuro en un biomarcador.
- Inflamación y conducta suicida: Las citoquinas proinflamatorias influyen en el triptófano aumentando la kinurenina que aumenta el ácido quinilónico que aumenta la R-NMDA, encargada de robar el triptófano, disminuyendo la 5HT.
- Mecanismo serotoninérgico y suicido. Presencia de más receptores 5HT1A en los somas y dendritas neuronales que van a frenar la liberación de serotonina. Los fármacos ISRS actúan como desensibilizadores de estos receptores. De forma binaria, la neurona serotoninérgica disminuye el transporte de triptófano y aumenta la sensibilidad de los 5HT2A disminuyendo también la serotonina. Estos déficits serotoninérgicos pueden ocasionar dolor psíquico y agresividad.
- Funcionalismo NA: Existe un déficit de NA en el *locus ceruleus* de pacientes suicidas. Este déficit de NA disminuye la reactividad de las neuronas y aumenta los trastornos de conducta.
- Glutamato y conducta suicida. Se ha comprobado que la transmisión glutamérgica está afectada de forma diferente en pacientes suicidas frente a pacientes deprimidos no suicidas.
- GABA y suicidio. Las alteraciones de las interneuronas gabérgicas y la neurotransmisión inhibitoria podría ser la causa de las enfermedades neurobiológicas relacionadas con el estrés, y se podría incluir el suicidio.

RESULTADOS DE INVESTIGACIONES EN CURSO SOBRE CONDUCTA SUICIDA

El suicidio es un comportamiento en el que factores biológicos, psicológicos y sociales se interrelacionan culminando en esta conducta determinada. Estudios de casos y ecológicos constataron la interrelación entre el suicidio y el sistema inmune como ocurre, por ejemplo, en el uso de interferón o en la asociación entre enfermedades autoinmunes y suicidio.

El estudio que se presenta se centra la relación entre el índice Neutrófilo/linfocito (INL) y Plaqueta/linfocito (IPL) –marcadores de inflamación periférica de bajo grado– en la prevención de conductas suicidas. Ambos han sido detectados elevados en enfermedades tanto

psiquiátricas (depresión, trastorno bipolar) como no psiquiátricas (patología del sistema nervioso central, cáncer o enfermedades coronarias).

Los resultados arrojan que los pacientes con tentativa suicida presentaban valores significativamente más elevados de INL e IPL. Tras la regresión logística, solo el INL se asoció con el comportamiento suicida previo.

Las conclusiones a las que llegaron son:

El sistema inmune es un factor implicado en la patofisiología del comportamiento suicida.

Es necesario el desarrollo de biomarcadores inflamatorios para medir el estado de la respuesta inmune en las personas con riesgo suicida.

Se muestran nuevas dianas terapéuticas relacionadas con el sistema inmune que pueden ser alternativas en el tratamiento de la conducta suicida.

El siguiente estudio que expone el proyecto FRIENDS (Factores de Riesgo EN Defunciones por Suicidio). Se basa en el uso de la autopsia psicológica para el estudio de factores relacionados con los intentos de suicidio (IS) y los suicidios consumados (SC).

Ambos tenían altas prevalencias de trastornos del eje I. Los IS presentaban elevadas puntuaciones de impulsividad; en el caso de los SC, existían más intencionalidad suicida, medida por la escala de Beck. En relación con el tabaquismo en los SC hallaron mayores tasas de fumadores que en los sujetos control, aunque en el análisis de regresión logística esto perdía la significación estadística.

Con relación a la religiosidad o la práctica en manifestaciones religiosas, como el pertenecer a una hermandad, la relación era inversa entre ellos y el suicidio consumado.

Por todo, concluyen que la autopsia psicológica, es una herramienta fiable para el estudio de los diferentes factores asociados al suicidio consumado y permitirá identificar a los sujetos con más riesgo de llevarlo a cabo.

La toma de decisiones en Psiquiatría se lleva a cabo en base a los resultados obtenidos principalmente de la entrevista clínica; sin embargo, en los últimos años han llegado diversas herramientas electrónicas que pueden permitir al clínico, el acceso a datos registrados por el paciente en tiempo real.

Además, las nuevas tecnologías pueden proporcionar datos, no solo del paciente sino también de familiares y cuidadores que pueden contribuir con sus observaciones en la evaluación del riesgo de suicidio.

Todo avance presenta también limitaciones como son: la pérdida sobre el control de la información del paciente o el que, en relación al riesgo de suicidio, no todos los datos parten de autoinformes sino que la evaluación directa del psiquiatra es necesaria. Por todo esto, más que sustituir una evaluación al uso debería verse como un complemento que permita la toma de decisiones más precisas y efectivas.

La discusión entre estar a favor o en contra de la legitimidad del suicidio nos ha acompañado a lo largo de toda la historia de Occidente. A favor de esta se sitúan autores como: Seneca, Tomás Moro, Montaigne, John Donne, Montesquieu, Beccaria, Hume.... Y en contra, otros como: Sócrates, Platón, Aristóteles, San Agustín, Santo Tomás de Aquino, Kant y Camus... Así mismo, desde la segunda mitad del siglo XX se impulsó la investigación

centrada en aquellos factores implicados en la neurobiología del suicidio (hipoactividad del sistema serotoninérgico, disminución de la función de proteínas quinasas A y C, alteraciones en los factores de plasticidad neuronal, alteraciones en el sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal...), y que identificarían posibles dianas terapéuticas.

En la actualidad, dadas las implicaciones éticas que pueden conllevar para el personal sanitario, gana valor la reflexión sobre conceptos como eutanasia, suicidio medicamente asistido, limitaciones del esfuerzo terapéutico o auxilio, ayuda o cooperación para el suicidio, son de gran valor.

En España, la eutanasia, el suicidio medicamente asistido o la ayuda para el suicidio se encuentran penados por el artículo 141 del Código Penal. Lugares como Orlando, Holanda, Bélgica o Suiza tienen despenalizado el suicidio o la ayuda al suicidio. Si hacemos caso de la filosofía existencialista surge la idea de que el suicidio es un derecho y como tal aparece la discusión sobre la obligación de tener que facilitararlo y si esto llegase a convertirse en realidad, qué papel tendría el personal sanitario en el mismo, o el derecho de estos a no participar en ellos.

LA SOLUCIÓN ES EL SUICIDIO: HISTORIA DEL ROCK

Partiendo del punto de unión entre diferentes géneros musicales (entre los que se incluye el Rock) y el suicidio, el entorno cultural del Rock tiñe de una manera especial el riesgo suicida al añadir factores específicos de tipo social, de personalidad y de consumo de tóxicos (alcohol y otras drogas).

El análisis del fenómeno "Rock-suicidio" se ha efectuado partiendo de dos teorías: una sociológica, que relaciona las conductas suicidas con la subcultura del Rock y, otra psicológica, que se centra en la posible conexión entre canciones específicas y factores de riesgo individuales.

El paralelismo entre Rock y suicidio puede ser acometido desde tres perspectivas diferentes: el suicidio como inspiración en el Rock, el Rock como inspiración de suicidios, y el suicidio como final para las "estrellas" de Rock.

Al contemplar el suicidio como fuente de inspiración del Rock nos interesa saber que:

- a) Existen miles de referencias (3.203) con la palabra suicidio como título de un disco o de una canción.
- b) Del total de artistas o grupos musicales de géneros diversos, que incluyen la palabra suicidio en su nombre (1.285), el 97,7% se corresponden con cantantes o grupos de Rock.
- c) La frecuencia con la que se emplea el tema del suicidio en las canciones de Rock permite intuir que este tipo de música podría facilitar conductas suicidas.
- d) La música Rock tiene una elevadísima difusión, tanto por los millones de discos vendidos como por su divulgación a través de internet. En los temas musicales se ofrece una imagen "amable" y "atractiva" del suicidio.

El Rock como inspiración del suicidio especialmente en Estados Unidos, nos permite destacar que:

- a) Algunas canciones han sido "acusadas" de inducir al suicidio de jóvenes por el contenido de sus letras.

- b) La investigación desarrollada en los años ochenta del siglo pasado por el Senado de los Estados Unidos derivó en una especie de autocensura obligando a las discográficas a colocar, en aquellos discos que contuvieran canciones presuntamente inductoras de suicidio, un anuncio advirtiendo del peligro de las letras. El efecto que produjo esta medida, lejos de ser disuasorio, fue generar una mayor atracción para los jóvenes estadounidenses.
- c) Algunos artistas de Rock fueron acusados de inducir al suicidio a través de las letras de sus canciones. Aunque todos fueron absueltos, la repercusión mediática fue tan intensa que dio lugar a la investigación de la denominada "subcultura del heavy metal" y su relación con el suicidio, encontrándose algunos factores de riesgo para la suicidabilidad en los seguidores de este tipo de música.

Finalmente, al estudiar el suicidio como el final del Rock nos centramos en los cantantes que se suicidaron y por qué lo hacen:

- a) Puede afirmarse que la incidencia del suicidio es alta entre los cantantes de Rock, siendo el ahorcamiento y las armas de fuego los métodos más empleados.
- b) Dada la trascendencia mediática de estos suicidios se tiene acceso a detalles que en otros casos no son recogidos, como por ejemplo las "notas de suicidio".
- c) Prácticamente, en la totalidad de los cantantes suicidas se encuentran trastornos mentales (afectivos en su mayoría) y consumo de alcohol y drogas.
- d) No existe correspondencia alguna entre el mensaje que sobre el suicidio trasladan en sus canciones y el suicidio consumado de estos artistas.

Las conclusiones de todo lo anterior son:

- a) La presencia del suicidio en los temas musicales de Rock es indicativo de que no se trata de un tema tabú.
- b) No puede hablarse de incitación al suicidio en la música Rock, pero sí existen factores sociales asociados a la subcultura del Rock que podrían explicar el aumento detectado en la tasa de suicidio.
- c) Las conductas suicidas en los cantantes de Rock se asocian con los mismos factores de riesgo que intervienen en los suicidios del conjunto de la población.

