3. Origen neurobiológico del suicidio

Edmundo Denis Rodríguez*
Arlette Estefanía Valeriano Herrera**
Raúl Infanzón Ruiz***

DOI: https://doi.org/10.52501/cc.483.03

Resumen

El análisis del origen neurobiológico del suicidio incluye la caracterización de todas aquellas alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central que pudieran estar relacionadas con el aumento del riesgo de presentar una conducta suicida. Entre los estudios realizados al respecto resaltan aquellos vinculados con alteraciones en el sistema serotoninérgico, con una menor capacidad de unión de receptores y la reducción de niveles de serotonina en la corteza prefrontal. Asimismo, se analiza el papel de estructuras especiales, como el hipocampo, la amígdala y parte del sistema límbico, así como la importancia del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, con la posible participación de una respuesta neuroendrina anómala asociada a estrés crónico y, posiblemente, a trastornos afectivos. La participación de los factores neurobiológicos se vincula estrechamente con hallazgos genéticos, configurando con ello un patrón neuroconductual que incrementa el riesgo de conducta suicida.

* Doctor en Ciencias Forenses. Investigador de tiempo completo del Instituto de Medicina Forense, México. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9110-2613; correo electrónico: eddenis@uv.mx
** Maestra en Educación. Docente en la Universidad Veracruzana, México. ORCID: https://orcid.org/0009-0008-6969-7113
*** Doctor en Ciencias Forenses. Investigador de tiempo completo del Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana, México. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-6566-0132

Palabras clave: *neurobiología, sistema serotoninérgico, eje HHA, plasticidad neuronal.*

Introducción

El suicidio debe ser entendido como un acto autodestructivo en la que el individuo intenta quitarse la propia vida. Por los elementos que lo constituyen, debe ser abordado como una conducta suicida originada por la combinación de diversos factores genéticos, sociales, económicos y psicológicos.

En diversos estudios se ha hecho evidente la relación entre la frecuencia del suicidio y la presencia previa de enfermedades mentales diversas. Se ha considerado que alrededor del 90% de quienes cometen suicidio tienen un antecedente psiquiátrico, especialmente los trastornos afectivos (depresión mayor). Además de los problemas psiquiátricos, existen diversas condiciones clínicas y psicológicas que pueden contribuir al suicidio, como la percepción de desesperanza, impulsividad, estrés agudo, desregulación emocional, antecedente de intentos suicidas previos, comorbilidades médicas y déficits cognitivos (Suominen et al., 2004).

Está claro que los trastornos de la salud mental asociados a la conducta suicida cuentan con un fondo neurobiológico que se encuentra en estudio. En el presente capítulo haremos un análisis de las evidencias recientes acerca de la relación de diversos elementos neurobiológicos y los factores de riesgo precipitantes y predisponentes de la conducta suicida.

El rol de la serotonina

Es bien sabido que la serotonina (5-hidroxitriptófano o 5HT) se encuentra involucrada en diversas funciones emocionales y cognitivas. Anormalidades en la actividad de la serotonina pueden guardar relación con diversas entidades, como los trastornos de ansiedad, depresión, impulsividad y agresión (Mann, 2002). Analizaremos su participación dentro de la conducta suicida. Existen varias evidencias que sugieren que pudiera participar en la génesis de la misma.

La medición de la concentración en el líquido cefalorraquídeo de uno de los metabolitos de la serotonina (ácido 5-hidroxiindolacético, 5-HIAA) permite conocer, en forma indirecta, la función de la serotonina en el sistema nervioso central. En este sentido, se han observado anormalidades en la concentración de dicho metabolito en el líquido cefalorraquídeo de víctimas de suicidio y en personas con intencionalidad suicida (Zimmerman et al., 1995). La reducción en la concentración del 5-HIAA se asoció con la presentación de una conducta impulsiva y agresiva en una muestra de homicidas en comparación a un grupo control (Courtet et al., 2005). Esta observación hace pensar que la acción de la serotonina tiene un efecto protector contra la conducta agresiva o impulsiva, motivo por el cual una reducción en su expresión facilitaría el efecto opuesto.

En estudios realizados en muestras cerebrales *postmortem* de individuos que cometieron un acto suicida se ha observado una disminución de la expresión de los transportadores de serotonina en diversas regiones, como la corteza prefrontal, el hipotálamo, la corteza occipital y el área prefrontal ventromedial (Leboyer et al., 2005). Del mismo modo, se ha observado un aumento en la expresión de los receptores serotoninérgicos tipo 1A y 2A en la corteza prefrontal, lo cual se ha estipulado que pudiera ser un mecanismo compensatorio por la baja actividad de las neuronas serotoninérgicas (Henry et al., 2021). Llama la atención que la mayor parte de estos hallazgos se realizaron en la corteza prefrontal, la cual es un área del cerebro fuertemente involucrada con la inhibición cognitiva y conductal. Se asume, por tanto, que la baja actividad del sistema serotoninérgico en esas zonas pudiera disminuir la actitud inhibitoria y favorecer una actitud impulsiva o agresiva hacia los demás o hacia uno mismo (Paris, 2021).

Por otro lado, se ha observado la reducción en la concentración del 5-HIAA en individuos que llevaron a cabo un acto suicida, como hallazgo independiente o relacionado con un trasfondo de depresión mayor, esquizofrenia y otros trastornos de la personalidad (Bachman et al, 2018). El contar con niveles bajos del 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo puede considerarse un factor predictivo de intencionalidad suicida y suicidio consumado. Aunque los aspectos genéticos relacionados con la conducta suicida serán abordados en un capítulo independiente, en relación con la serotonina se ha observado que dos genes pudieran estar involucrados con la conducta

suicida: el gen de la triptófano hidrolasa 1 (TPH1) y el gen del transportador de serotonina (5-HTTLPR) (Bradvik et al., 2018).

El rol de las catecolaminas

Sólo se han realizado pocos estudios acerca de la relación del sistema catecolominérgico y la conducta suicida. Entre los hallazgos principales de dichos estudios se ha observado la reducción de los niveles de noradrenalina en el líquido cefalorraquídeo y el aumento de la densidad de los receptores adrenérgicos tipo 2 en víctimas de suicidio. El aumento de los receptores pudiera ser un mecanismo compensatorio a la baja actividad de las neuronas noradrenérgicas en ciertas regiones cerebrales (Fu et al., 2023).

La medición de los niveles de la tirosina hidroxilasa, enzima crucial en la síntesis de la noradrenalina, puede ser un medio eficaz para determinar su relación con diversos factores. En el caso de la conducta suicida se han realizado dos estudios al respecto, pero sus resultados fueron contradictorios (Rizvi, 2017). La razón por la que se ha estudiado la actividad adrenérgica en la conducta suicida tiene que ver con la importante relación que existe entre las catecolaminas y la respuesta al estrés, en la que se ha observado que existe un incremento del riesgo suicida.

El rol de la dopamina

No existen muchas evidencias acerca de la relación entre la conducta suicida y el sistema dopaminérgico. En el apartado anterior se hizo mención de la tiroxina hidroxilasa, la cual es una enzima que participa en la síntesis de la noradrenalina y de la dopamina. En un estudio se tomaron muestras del núcleo caudado de víctimas de suicidio con el objetivo de analizar los niveles de RNA mensajero de los receptores D1 y D2 de la dopamina, sin encontrar alteraciones significativas (Junior et al., 2020).

En otro estudio se intentó evidenciar la concentración de uno de los metabolitos de la dopamina, el ácido homovanílico, en el líquido cefalorraquídeo de personas con depresión. Se observó una reducción del metabolito

en aquellos que tenían antecedentes de intencionalidad suicida, hecho no observado en quienes no presentaban ese rasgo conductual (Ayden et al., 2019).

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHA) y el cortisol tienen una importante función en la fisiopatología del estrés. Algunos estudios sugieren que la conducta suicida pudiera estar relacionada con la hiperactividad del eje HHA (Sobanski et al., 2022). Uno de los fundamentos de la aseveración anterior es que se han encontrado niveles elevados de la hormona liberadora de corticotropina en el líquido cefalorraquídeo de víctimas de suicidio; sin embargo, no en todos los estudios se ha obtenido el mismo resultado, lo cual resalta que, en víctimas con antecedente de intentos suicidas repetidos, los niveles de dicha hormona son normales o incluso inferiores a la población general (Wislowska et al., 2021).

En un estudio se evaluó la concentración de vasopresina en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión mayor. Se apreció que dichos niveles eran similares en todos los pacientes, independientemente de que tuvieran antecedentes de intentos suicidas previos (Abou et al., 2021). En contraste, se observó una elevación de los niveles urinarios de cortisol en 24 hrs en pacientes que realizaron un intento suicida, lo cual estuvo por encima de lo registrado en quienes no tenían dicho antecedente (Ougrin et al., 2015).

Otra de las formas de medir la actividad del eje HHA es la prueba de supresión con dexametasona. En el caso de pacientes suicidas, los resultados han sido contradictorios. Algunos autores sugieren que alteraciones en dicha prueba pueden incrementar el riesgo de suicidio hasta 14 veces por encima de lo observado en la población normal (McLean, 2008). Esto cobra importancia porque se ha demostrado que la hiperactividad del eje HHA puede influenciar la actividad del sistema adrenérgico y del sistema serotoninérgico, los cuales se encuentran igualmente vinculados a la neurobiología del suicidio (Berardis et al., 2018).

Evidencias adicionales

En estudios *postmortem* realizados en víctimas de suicidio se ha observado una reducción del factor neurotrófico derivado del cerebro y de la neurotrofina 3 en el área prefrontal y en el hipocampo (Tondo et al., 2014). En un segundo estudio se demostró que la concentración del ARN mensajero del factor neurotrófico derivado del cerebro en la corteza prefrontal y el hipocampo se encontraba por debajo de los límites normales en pacientes suicidas, independientemente de si se contaba con algún diagnóstico psiquiátrico previo (Tondo, 2014). Otra de las sustancias implicadas en la neurobiología del suicidio es el óxido nítrico, dado que es conocido su efecto modulador de la liberación de neurotransmisores del eje HHA o de la respuesta al estrés.

En un estudio se evaluaron las concentraciones plasmáticas de óxido nítrico en pacientes con intento suicida reciente, en pacientes psiquiátricos sin intento suicida previo y en un grupo control. Se encontró que, en aquellos con intento suicida previo, las concentraciones de óxido nítrico eran superiores (Lu et al., 2020), especialmente si existía el antecedente de diagnóstico previo de depresión mayor.

Conclusiones

Aunque existen numerosas evidencias que sugieren que el suicidio puede tener un importante componente neurobiológico, los conocimientos actuales aún son limitados. Una de las razones de lo anterior tiene que ver con algunas dificultades técnicas, como el proceso de obtención de muestras o el contar con una población de fácil acceso; por otro lado, la neurobiología y la conducta suicida son complejas y multifactoriales, motivo por el cual existen sesgos que limitan la obtención de resultados confiables. Sin embargo, las evidencias actuales sugieren que son 3 los sistemas que pudieran estar involucrados en la neurobiología del suicidio. En primer lugar, se encuentra el sistema serotoninérgico, el cual se ha vinculado con la conducta suicida a partir de una serie de estudios clínicos y *postmortem*. Existen estudios en los que se han evaluado diversos metabolitos y se han realizado pruebas de

imagen que sugieren una baja actividad del sistema de la serotonina como principal elemento de estudio en la neurobiología de la conducta suicida.

En segundo lugar, se ha pensado que la hiperactividad del eje HHA pudiera estar relacionada con la conducta suicida, hecho que se sugiere a partir de estudios realizados en líquido cefalorraquídeo, mediciones plasmáticas (especialmente cortisol) y algunos estudios postmortem.

En tercer lugar, tenemos al sistema adrenérgico, el cual se ha relacionado al aumento de la liberación de noradrenalina con ciertos rasgos de la conducta suicida. Aunque los tres sistemas antes mencionados son los más estudiados, también se han encontrado alteraciones en el sistema dopaminérgico, factores neurotróficos y algunas citoquinas.

Es evidente que nuestros conocimientos sobre la neurobiología del suicidio son insuficientes. Se requieren estudios adicionales para poder verificar las asociaciones identificadas hasta el momento. En el futuro resulta fundamental la identificación de factores predictivos del suicidio (psiquiátricos, sociales o ambientales) con la finalidad de identificar poblaciones de riesgo y el diseño de campañas preventivas de mayor eficacia.

Referencias

Abou Chahla, M. N., Khalil, M. I., Comai, S., Brundin, L., Erhardt, S., Guillemin, G. J., et al. (2023). Biological factors underpinning suicidal behaviour: An update. *Brain Sciences*, *13*(3), 505.

Aydin, M., Hacimusalar, Y. y Hocaoglu, C. (2019). Neurobiology of suicidal behaviour. *Current Approaches in Psychiatry*, *11*(1), 1-23.

Bachmann, S. (2018). Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(7), 1425.

Berardis, D., Martinotti, G. y Di Giannantonio, M. (2018). Editorial: Understanding the complex phenomenon of suicide: From research to clinical practice. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 61.

Berkelmans, G., van der Mei, R., Bhulai, S. y Gilissen, R. (2021). Identifying socio-demographic risk factors for suicide using data on an individual level. *BMC Public Health*, *21*, 1702.

Brådvik, L. (2018). Suicide risk and mental disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(9), 2028.

Courtet, P., Jollant, F., Castelnau, D., Buresi, C. y Malafosse, A. (2005). Suicidal behavior: Relationship between phenotype and serotonergic genotype. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *133*(1), 25-33.

Fu, X. L., Qian, Y., Jin, X. H., Yu, H. R., Wu, H., Du, L., et al. (2023). Suicide rates among people with serious mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *53*(2), 351–361.

Henry, M. (2021). Suicide prevention: A multisectorial public health concern. *Preventive Medicine*, *152*, 106772.

Júnior, A. R., Fletes, J. F., Lemos, T., Teixeira, E. P. y Souza, M. L. (2020). Risk factors for suicide: Systematic review. *Saudi Journal for Health Sciences*, *9*(3), 183–193.

Leboyer, M., Slama, F., Siever, L. y Bellivier, F. (2005). Suicidal disorders: A nosological entity per se? *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *133*(1), 3-7.

Lu, D. Y., Wu, H. Y., Cao, S. y Che, J. Y. (2020). Historical analysis of suicide. *Journal of Translational Genetics and Genomics*, *4*, 203-209.

Mann, J. J. (2002). A current perspective of suicide and attempted suicide. *Annals of Internal Medicine*, *136*(4), 302-311.

McLean, J., Maxwell, M., Platt, S., Harris, F. y Jepson, R. (2008). *Risk and protective factors for suicide and suicidal behaviour: A literature review* (Social Research). Scottish Government. stir.ac.uk

Ougrin, D., Tranah, T., Stahl, D., Moran, P. y Asarnow, J. R. (2015). Therapeutic interventions for suicide attempts and self-harm in adolescents: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *54*(2), 97-107.

Paris, J. (2021). Can we predict or prevent suicide?: An update. *Preventive Medicine*, *152*, 106353.

Rizvi, S. J., Iskric, A., Calati, R. y Courtet, P. (2017). Psychological and physical pain as predictors of suicide risk: Evidence from clinical and neuroimaging findings. *Current Opinion in Psychiatry*, *30*(3), 159–167.

Sobanski, T., Peikert, G., Kastner, U. W. y Wagner, G. (2022). Suicidal behavior-advances in clinical and neurobiological research and improvement of prevention strategies. *World Journal of Psychiatry*, *12*(9), 1115–1126.

Suominen, K., Isometsa, E., Suokas, J., Haukka, J., Achte, K. y Lonnqvist, J. (2004). Completed suicide after a suicide attempt: A 37-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, *161*(3), 562-563.

Tondo, L. (2014). Brief history of suicide in Western cultures. En C. Medicine (Ed.), *A concise guide to understanding suicide: Epidemiology, pathophysiology and prevention* (pp. 3-12). Cambridge University Press.

Wisłowska-Stanek, A., Kołosowska, K. y Maciejak, P. (2021). Neurobiological basis of increased risk for suicidal behaviour. *Cells*, *10*(10), 2519.

Zimmerman, M., Lish, J. D., Lush, D. T., Farber, N. J., Plescia, G. y Kuzma, M. A. (1995). Suicidal ideation among urban medical outpatients. *Journal of General Internal Medicine*, *10*(10), 573-576.