

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
Facultad de Medicina



MINERÍA DE DATOS PARA EL ANÁLISIS DE LOS
ANTECEDENTES FAMILIARES DE LA CONDUCTA
SUICIDA: HACIA UNA DEFINICIÓN DEL
ENDOFENOTIPO

TESIS DOCTORAL
María Dolores Saiz González

Directores:

Dr. Enrique Baca García

Prof. Dr. Antonio Artés Rodríguez

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar quería agradecer al Dr Enrique Baca García, director de esta tesis, su constante apoyo y su ayuda, en especial en la parte estadística. Esas largas horas robadas al sueño y a la familia han permitido la finalización de este trabajo. También doy las gracias al Prof. Antonio Artés y su equipo, por su inestimable contribución en el complicado mundo de la minería de datos.

A todos los compañeros que, antes que yo han elaborado sus tesis doctorales en este mismo grupo de trabajo, y cuyos conocimientos nos han quedado como legado.

A todos los psiquiatras que me han ayudado y motivado, a largo de mi carrera.

A mi padre, el Prof. Jerónimo Saiz Ruiz, catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Alcalá y jefe de servicio del Hospital Ramón y Cajal, que día a día, me ha transmitido su pasión por la clínica, la investigación y la docencia. Gracias a su ejemplo y su apoyo incondicional se ha realizado esta tesis.

A mi marido, que siempre me anima en mis proyectos y que ha soportado pacientemente la elaboración de esta tesis. Sin su insistencia y sin su cariño hubiera sido imposible finalizar este trabajo.

A mi madre, que me comprende y sabe sacar lo mejor de mí.

A mi tía Alicia, que siempre me acompaña en los momentos más importantes de mi vida.

A mis hermanas, a mis sobrinos.

A mis compañeros de residencia, a mis amigos.

Gracias a todos los pacientes que, cada día, nos motivan en nuestra labor clínica e investigadora, sin ellos tampoco hubiera sido posible presentar estos datos.

1	INTRODUCCIÓN	7
1.1	EPIDEMIOLOGÍA. IMPORTANCIA DEL SUICIDIO	7
1.2	INTRODUCCIÓN HISTÓRICA	9
1.3	CLASIFICACIÓN DE LAS CONDUCTAS SUICIDAS	13
1.4	CONCEPTUALIZACIÓN DE LA CONDUCTA SUICIDA	16
1.5	MARCADORES CLÍNICOS DE RIESGO SUICIDA	29
1.5.1	<i>Suicidio y enfermedad mental.....</i>	29
1.5.2	<i>Dimensiones psicopatológicas relacionadas con la conducta suicida: impulsividad, agresividad, desesperanza y ansiedad.....</i>	38
1.5.3	<i>Otros marcadores clínicos de riesgo: desesperanza e intentos previos</i>	47
1.5.4	<i>Conclusiones.....</i>	49
1.6	MARCADORES BIOLÓGICOS	50
1.6.1	<i>Monoaminas y suicidio.....</i>	51
1.6.2	<i>Hormonas, metabolismo y suicidio.....</i>	59
1.6.3	<i>Otros marcadores biológicos</i>	65
1.6.4	<i>Conclusiones.....</i>	66
1.7	TRATAMIENTO DEL SUICIDIO	67
1.7.1	<i>Prevención de la conducta suicida</i>	67
1.7.2	<i>Programas específicos de prevención del suicidio.....</i>	67
1.7.3	<i>Evaluación del riesgo suicida.....</i>	68
1.7.4	<i>Intervenciones terapéuticas.....</i>	74
1.8	MODELOS EXPLICATIVOS	77
2	GENOMA-AMBIENTE	81
2.1	CONCEPTOS BÁSICOS EN GENÉTICA.....	81
2.1.1	<i>Genes que codifican proteínas.....</i>	81
2.1.2	<i>Elementos de repetición.....</i>	83
2.1.3	<i>Duplicación</i>	83
2.1.4	<i>Retrotransposición.....</i>	85
2.1.5	<i>Proteinoma</i>	86
2.1.6	<i>Variabilidad del DNA.....</i>	89
2.2	CONCEPTO DE GENOMA. TRASCENDENCIA (INVESTIGACIÓN GENÉTICA, BIOLOGÍA Y MEDICINA) ..	91
2.2.1	<i>Trascendencia científica.....</i>	94
2.2.2	<i>Trascendencia médica-psiquiátrica.....</i>	96
2.2.3	<i>Trascendencia ética-social.....</i>	100
2.2.4	<i>Elementos implicados en el desarrollo de la investigación genética:</i>	102
2.2.5	<i>Conclusiones.....</i>	104
2.3	ESTRUCTURA DEL GENOMA HUMANO	106
2.3.1	<i>Cromosomología o clínica citogenética</i>	106
2.3.2	<i>Mapa Genético</i>	108
2.3.3	<i>La secuenciación del genoma humano.....</i>	109
2.3.4	<i>“La patología genética”.....</i>	112
2.3.5	<i>El futuro de la genética: de genómica a proteómica. Desde la herencia mendeliana a las enfermedades multifactoriales y la herencia poligénica.</i>	114
2.4	CONCEPTO DE AMBIENTE	114
2.4.1	<i>Ambiente y ambientoma.....</i>	114
2.5	DETERMINISMO GENÉTICO FRENTE A PLASTICIDAD AMBIENTAL.....	116
2.5.1	<i>Dicotomía genoma-ambientoma o naturaleza-crianza.....</i>	119
2.5.2	<i>Determinismo neurogenético.....</i>	120
3	INVESTIGACIÓN GENÉTICA EN NEUROPSIQUIATRÍA.....	125
3.1	HEREDABILIDAD DE LA CONDUCTA. ESTUDIOS CUANTITATIVOS:	126
3.1.1	<i>Impacto de la genética en los trastornos del Sistema Nervioso Central.</i>	126
3.1.2	<i>Estudios familiares.....</i>	128
3.1.3	<i>Estudios de gemelos.....</i>	129
3.1.4	<i>Estudios de adopción.....</i>	130
3.1.5	<i>Diseños de combinación.....</i>	131
3.2	MODELOS DE TRANSMISIÓN	131

3.3	TÉCNICAS DE IDENTIFICACIÓN DE GENES. TÉCNICAS CUALITATIVAS.....	133
3.3.1	<i>Técnicas de investigación en genética molecular.....</i>	133
3.3.2	<i>Concepto de marcador genético y polimorfismo.....</i>	134
3.3.3	<i>Análisis de ligamiento.....</i>	136
3.3.4	<i>Estudios de asociación.....</i>	138
3.3.5	<i>Limitaciones.....</i>	141
3.4	NUEVOS HORIZONTES.....	145
3.4.1	<i>Interacción genética-ambiente en Psiquiatría.....</i>	146
3.4.2	<i>Naturaleza y crianza.....</i>	150
3.4.3	<i>Concepto de fenotipo, ambiente tipo y endofenotipo.....</i>	155
3.4.4	<i>Modelos animales. Knockout (quimeras).....</i>	166
4	GENÉTICA DEL SUICIDIO.....	171
4.1.1	<i>Heredabilidad de la conducta suicida.....</i>	173
4.1.2	<i>Identificación de los genes implicados en la conducta suicida: genes candidatos.....</i>	184
4.1.3	<i>Ambiente, genética y suicidio.....</i>	187
4.1.4	<i>Endofenotipos del suicidio.....</i>	196
4.1.5	<i>Conclusiones.....</i>	204
5	HIPÓTESIS.....	207
5.1	OBJETIVOS.....	208
6	MÉTODOS.....	209
6.1	INTRODUCCIÓN.....	209
6.2	MÉTODO Y METODOLOGÍA.....	210
6.3	FUNDAMENTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO.....	211
6.3.1	<i>Implicaciones éticas en la investigación de la conducta suicida.....</i>	211
6.3.2	<i>Consentimiento informado.....</i>	211
6.3.3	<i>Interferencia del estudio en los aspectos asistenciales.....</i>	212
6.3.4	<i>Confidencialidad.....</i>	212
6.4	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	213
6.4.1	<i>Descripción del diseño.....</i>	213
6.5	DESARROLLO DE LAS ENTREVISTAS.....	214
6.6	INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE LA CONDUCTA SUICIDA.....	215
6.6.1	<i>Entrevista semiestructurada.....</i>	216
6.6.2	<i>Valoración de la conducta suicida.....</i>	220
6.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	225
6.7.1	<i>Proceso de datos.....</i>	225
6.7.2	<i>Hipótesis y métodos estadísticos empleados.....</i>	225
6.8	MINERÍA DE DATOS.....	226
6.9	SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS.....	230
6.9.1	<i>Discriminante de Fisher.....</i>	230
6.9.2	<i>Test de Kolmogorov-Smirnoff.....</i>	231
6.9.3	<i>Recursive Feature Elimination, RFE.....</i>	232
6.10	CLASIFICACIÓN.....	232
6.10.1	<i>Random Forest.....</i>	233
6.10.2	<i>Selección Progresiva con SVM.....</i>	233
6.11	MUESTRA.....	234
6.11.1	<i>Descripción de la muestra.....</i>	234
7	RESULTADOS.....	253
7.1	ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	253
7.1.1	<i>Antecedentes familiares de intentos de suicidio.....</i>	253
7.1.2	<i>Antecedentes familiares de suicidio consumado.....</i>	261
7.1.3	<i>Antecedentes familiares de conducta suicida.....</i>	268
7.1.4	<i>Análisis multivariante.....</i>	277
7.2	MINERÍA DE DATOS.....	281
7.2.1	<i>Selección de características.....</i>	281
7.2.2	<i>Clasificadores.....</i>	285

8	DISCUSIÓN	291
8.1	REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA.....	291
8.2	PRINCIPALES HALLAZGOS	295
8.2.1	<i>La importancia del suicidio: cifras</i>	295
8.2.2	<i>La importancia de la genética para resolver el origen de las enfermedades y aclarar clasificaciones en psiquiatría</i>	295
8.2.3	<i>Estudio de la agregación familiar y ciertos genes, sobre todo los relacionados con la serotonina</i>	296
8.2.4	<i>Influencia de ciertos factores ambientales en el suicidio, y la susceptibilidad genética</i> ..	297
8.2.5	<i>Minería de datos como técnica idónea para la investigación en psiquiatría</i>	298
8.3	APORTACIONES.....	298
8.3.1	<i>Hallazgos</i>	298
8.4	LIMITACIONES METODOLÓGICAS	307
8.5	NUEVAS HIPÓTESIS	310
8.6	SUGERENCIAS PARA EL DISEÑO DE NUEVOS ESTUDIOS	311
9	CONCLUSIONES	313
10	GLOSARIO	315
11	BIBLIOGRAFÍA	321
12	ÍNDICE DE TABLAS	368
13	ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	368
14	ÍNDICE DE GRÁFICAS	370

1 Introducción

1.1 Epidemiología. Importancia del suicidio

Los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), indican que, en el año 2000 el suicidio fue la causa de muerte de un millón de personas en el mundo, y entre 20 o 30 veces más intentaron suicidarse. Esto quiere decir que existiría una muerte cada 40 segundos por esta causa o un intento cada 3 segundos como media. También según estos datos, el suicidio sería causante de más muertes que las originadas por todos los conflictos bélicos del mundo y, en muchos países sería superior a los fallecimientos causados por accidente de tráfico. En todos los países, en la actualidad, el suicidio se encuentra entre las tres primeras causas de muerte en los individuos de entre 15-34 años. Aunque en el pasado las muertes por suicidio predominaban en los ancianos ahora lo hacen entre la gente joven tanto en términos absolutos como relativos en un tercio de los países.

Ilustración 1. Tasas de suicidio en los distintos países del mundo (Organización mundial de la salud. Figuras y hechos en el suicidio. Ginebra, 1999)

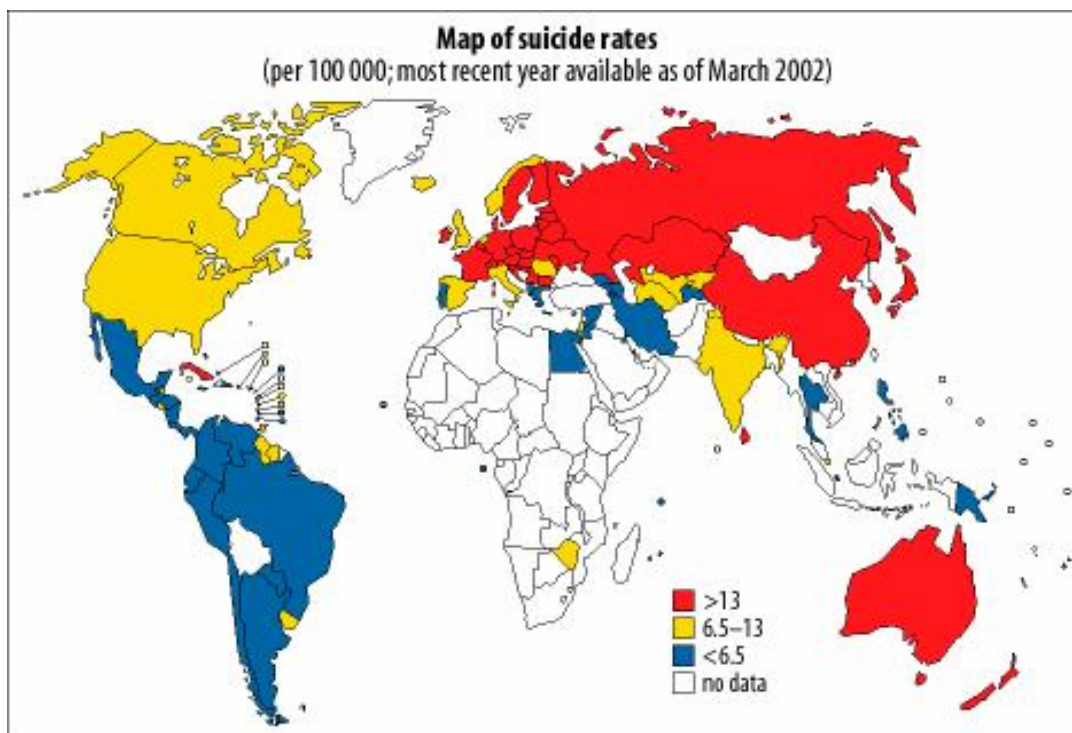
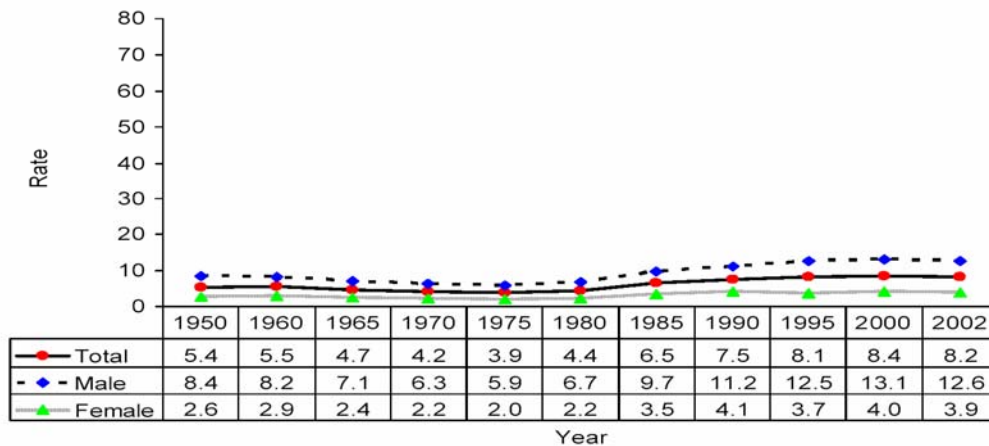


Ilustración 2. Tasas de suicidio en España 1950-2002 (Organización mundial de la salud. Figuras y hechos en el suicidio. Ginebra, 1999)

Suicide rates (per 100,000), by gender, Spain, 1950-2002.



En España la tasa de suicidio actualmente es relativamente baja y estable (8,7 por 100.000 en 2006) a pesar del rápido crecimiento que experimentó entre 1975 y 1994 en relación con otros países de Europa o del mundo. Para explicar este fenómeno que ha sido más acusado en los varones, se han valorado distintas causas: el cambio de rol de la mujer en la sociedad, la epidemia de SIDA característica de esos años, maltrato físico en la infancia, abuso sexual, la tasa de desempleo, etc.

La investigación en suicidio es importante para el tratamiento y prevención de esta conducta, así como el tratamiento de enfermedades asociadas, definición de grupos de riesgo y protocolos de actuación .

Ante una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en el momento actual, se han establecido múltiples planes de prevención. Se estima que más del 95% de las personas que se suicidan tienen una enfermedad mental diagnosticada, y un 45-70% de ellos una depresión (el riesgo de suicidio en los pacientes con un trastorno mental es entre tres y doce veces mayor que en la población general). Otros de los trastornos mentales más frecuentemente relacionados con el suicidio son el abuso de sustancias, trastorno de la personalidad y la esquizofrenia. Son más susceptibles a esta conducta los pacientes que presentan ingresos previos en psiquiatría y psicopatología más grave. El riesgo de suicidio en los trastornos afectivos depresivos es entre un

15% y un 25%, en la esquizofrenia hasta un 10% de los pacientes muere por suicidio, y un 15% en los pacientes con dependencia alcohólica. Las técnicas de prevención intentan actuar en el tratamiento de la enfermedad mental de base para reducir la frecuencia de esta conducta.

En cuanto a las múltiples variables referidas sobre las que, potencialmente podría actuar la salud para prevenir el suicidio destaca la existencia de intentos previos, teniendo en cuenta que aproximadamente el 20% de las personas que se suicidan habían intentado hacerlo antes, y un 10% de las personas que intentan suicidarse lo hacen en los 10 años siguientes.

La complejidad de la conducta suicida dificulta no sólo su estudio sino también la identificación de factores detectables en su prevención y tratamiento.

1.2 Introducción histórica

El fenómeno del suicidio es universal, se observa en todas las culturas y todas las épocas de la historia (1-4). Su repercusión social es importante, aunque muy variable según el contexto histórico que la enmarque. Al igual que el resto de la historia de la Psiquiatría, la historia del suicidio, se ha desarrollado en función del medio cultural existente y, por tanto, se ha visto influenciada por las variaciones científicas, sociales y jurídicas del momento.

El suicidio, generalmente se ha entendido como una “mala forma de morir”(5) aunque han existido ciertas culturas y momentos que han considerado el quitarse la vida “por honor” como un gesto heroico, que en ocasiones promovía la propia sociedad.

Los griegos clásicos, en general, consideraban el suicidio indigno, de forma que quienes fallecían de esta manera no podían ser enterrados en los cementerios y si habían muerto con la espada eran considerados traidores. Ciertos filósofos, como Pitágoras y Platón condenan activamente la muerte autoinducida y la consideran un delito contra la sociedad mientras que Aristóteles lo definía como un acto de cobardía (5;6). Por el contrario otras corrientes filosóficas como los estoicos, epicúreos y los cínicos lo justificaban como un escape al sufrimiento físico o moral (3). Séneca, máximo exponente de la escuela estoica, consideraba que “quien muere bien se pone fuera del peligro de vivir mal”, y él mismo puso en práctica las ideas que predicaba acabando con su vida (7).

En Atenas y en Roma se constituyeron tribunales que autorizaban o no el suicidio según los argumentos de los implicados. Cicerón escribió, siguiendo las ideas de Platón, los criterios que la sociedad romana consideraba aceptables para el suicidio. Entendía la conducta, en general como una agresión para la sociedad excepto en actos de heroísmo, sacrificio o defensa del honor. Se reconocía una eximente del suicidio *insanus et uriosus*, en el caso de trastorno mental. El *Corpus Iuris Civilis* de Justiniano consideraba justificado el suicidio causado por *taedium vital*, y la legislación vigente en época de Constantino I permitía confiscar los bienes del fallecido para compensar al estado de la pérdida de ciudadanos (8).

El suicidio por honor y justificado por pérdidas graves también fue tolerado en la sociedad oriental. Ejemplos de estos suicidios son el *seppuku* o *harakiri* del Japón feudal, realizado por motivos de honor militar y requerido por el comandante vencido (tradicción heredada por los samuráis) o el *suttee* que consistía en la inmolación de las viudas durante el funeral del esposo en pro del honor de la familia, con tradición en China, Egipto, la India y Escandinavia (9). En Egipto se llegó a fundar la academia *Synapothanuménes*, que personajes célebres como Cleopatra utilizaron y cuya función era investigar y evaluar los métodos más eficaces y agradables para el suicidio.

La mayoría de las religiones, como el judaísmo en las escrituras talmúdicas, el budismo y el hinduismo, se oponen con contundencia al suicidio. En el Islam aunque el Corán prohíbe explícitamente el suicidio, se contempla la excepción de la Guerra Santa. El magisterio de la Iglesia Católica promulgó una prohibición clara del suicidio por la violación de la ley natural y del instinto de autoconservación que suponía, y se afirmó que constituía un desafío contra los mandamientos. San Agustín y Santo Tomás de Aquino lo estimaban un pecado inaceptable, equivalente al homicidio (5). La condena oficial del suicidio por parte de la Iglesia Católica se realizó en el Concilio de Arlés (año 452 d.c). El Concilio de Orleáns (533 djc) establece sanciones para esclavos y servidores que atentan contra su vida, el de Braga (562djc) las hace extensivas a todos los suicidas y el de Toledo (693djc) los castiga con la excomunión. El código de derecho canónico del siglo XIII, el *Derecho Graciano*, condena todo suicidio y constituye la legislación canónica vigente hasta el papado de Benedicto XV en 1918. En 1983 se abandonó su condena (9).

Durante la Alta Edad Media, no se permitía al suicida ser enterrado en Tierra Santa y se confiscaban sus posesiones (5). · En esta época también el derecho civil condenaba el suicidio (*Etablissements* en la Francia de Luis IX, el *Código de los Seis Partidas* en la España de Alfonso X). En Inglaterra entre los siglos XI y XIV se mutilaba el cadáver del suicida y se le daba sepultura en las cruces de los caminos, y hasta 1961 los intentos de suicidio se pagaban con penas de prisión (3).

En la Baja Edad Media se flexibilizó la condena del suicidio. Se reconocieron eximentes como la infancia y la enfermedad mental y, en general, las autoridades civiles se fueron mostrando más flexibles en la aplicación de las leyes (5).

En “La Divina Comedia” de Dante se rescata la idea del suicidio permisible, en aquellos que lo realizan por motivos nobles. El humanismo lo sigue considerando un acto insano pero lo entiende como una salida a situaciones desesperadas.

La reforma luterana, en Inglaterra endureció la legislación contra el suicidio (siglos XVI y XVII) que se consideraba inspirado por el diablo. Este tema aparece repetidamente en la literatura de la época, en autores como William Shakespeare.

El racionalismo de la Ilustración Francesa modera la condena del suicidio que se debate entre la religión y la razón, y a partir del siglo XVIII aparece una actitud menos severa en cuanto a la penalización de esta conducta. En este momento histórico se populariza y se incorpora al vocabulario de los países europeos el término *suicidio*, empleado en la actualidad. En España aparece por primera vez en “La falsa filosofía y el ateísmo”, crítica que Fray Fernando de Cevallos (1772) hace a Voltaire. La revolución francesa marca un cambio en la postura de los magistrados respecto al suicidio, que deja de ser considerado un acto criminal. El suicidio no aparece en los libros de leyes de la época, ni en el Código Penal de 1790 ni en el de Napoleón de 1810 que tuvieron gran repercusión en el resto de Europa. Los intelectuales de aquel momento tuvieron una gran influencia (Voltaire, Montesquieu, Hume). Tanto Diderot como Roseau argumentaron razones a favor y en contra del suicidio mientras que Kant aportó una condena clara de esta conducta (5).

Progresivamente fueron las explicaciones desde la medicina las que se introdujeron en la legislación europea acerca del suicidio. En el siglo XVI Burton lo propone como una expresión de melancolía y en 1790, en Inglaterra se consideró que un 98% de las personas que se quitaron la vida eran “lunáticos” (5). Aún así no se dejaron de practicar las medidas indignas acerca del trato del cadáver del suicida y sus bienes, situación que se mantendría hasta 1870 (9).

La cultura latina, frente a la anglosajona se muestra más tolerante con el suicidio. De este modo en 1808 se considera en el Código de Instrucción Criminal que con la muerte desaparece cualquier clase de acusación. A finales del siglo XVIII reaparecieron los suicidios por honor, el Neoclasicismo resucitó el concepto de suicidio heroico y el Romanticismo avivó los suicidios pasionales. Para ilustrar esta época cabe recordar la epidemia de suicidios por amor que desencadenó en 1774 la obra de Goethe *Las desventuras del joven Werther* (9).

Actualmente la legislación sobre el suicido es bastante homogénea en los países europeos en los que esta conducta no es punible.

El suicidio, como fenómeno conductual, puede ser estudiado desde distintos puntos de vista: sociológico, filosófico, cultural...y también psicológico y médico. Desde el punto de vista de la medicina desaparece el debate moral acerca de esta conducta cuando se consolidan las teorías acerca de la enfermedad mental y la psicología (10). Durante la primera mitad del siglo XIX se consideran casi todos los suicidios fruto de la psicopatología, es decir predomina una visión “psiquiátrica” de esta conducta. Con el paso al modelo anatómico-clínico en medicina, aparece la idea defendida por Esquirol de que en el suicidio existe siempre una alteración del estado mental pero ésta puede ser el resultado de una enorme sobrecarga emocional y no siempre de la patología, como se venía pensando hasta ese momento. Con esta visión del suicidio, predominante en la Psiquiatría Europea, se promueve un tratamiento orientado a las motivaciones y razones del paciente, y una explicación más adecuada a la complejidad del acto suicida (10). Se podría definir con claridad esta tendencia en las palabras de Pierre de Boismont (1856): “el suicida es un desdichado o un loco”. Otros autores fuera de Francia, como Griesinger también defienden esta postura “estándar” respecto al suicidio y la patología mental. Aunque clásicamente se ha debatido la posible existencia de un

suicidio racional (voluntario y armónico con la personalidad del individuo), más del 90% de los suicidios presentan algún diagnóstico psiquiátrico.

Durkheim (1858-1917), definía el suicidio desde un punto de vista sociológico, es decir no lo explicaba como un fenómeno individual sino como una conducta que se comprendía a través del funcionamiento social. Compartía, no obstante la “visión psiquiátrica” del suicidio y en 1897, en “*Le suicide*” afirma que “no son los individuos los que se suicidan, sino la sociedad la que se suicida a través de ciertos miembros suyos” (11). Este autor considera el suicidio como un hecho social estadísticamente valorable y clasifica la conducta en tres tipos: suicidio egoísta, altruista y anómico. Enriquece la visión de lo social, considerando la sociedad como el sistema de leyes y valores que se aplican sobre los individuos, que en psiquiatría se correspondería con el factor ambiental. Otra explicación sociológica del suicidio fue aportada por Hallwachs (12), influenciado por las ideas de Durkheim. Afirma que existe una relación entre los motivos individuales del suicida y las situaciones sociales de aislamiento, y de este modo todos los suicidios estarían generados por la sociedad.

El Psicoanálisis, se ha sumado a la “visión psiquiátrica del suicidio” y entiende el acto suicida desde lo individual, único y difícilmente generalizable (en oposición a la visión sociológica) (5;10). Freud no abordó directamente el suicidio en su obra y lo consideró un concepto básico del ser humano. Las mutilaciones sí fueron tratadas en “*Psicología de la vida cotidiana*” como un compromiso entre las tendencias a autodestruirse y las fuerzas contrarias. A partir de las teorías de Freud sobre la lucha de las pulsiones de vida frente a las pulsiones de muerte (13), crea una interpretación general del suicidio. Lo define como una forma concreta de muerte en la que se confunden tres elementos: el óbito, (*dying*), el asesinato (*killing*) y el ajusticiamiento (*being killing*).

1.3 Clasificación de las conductas suicidas

La terminología empleada en la conducta suicida es frecuentemente equívoca y compleja. En primer lugar es fundamental diferenciar el suicidio consumado (en el que, finalmente el paciente pierde la vida) del intento de suicidio (en el que paciente lo intenta pero no lo consigue). Ambas conductas se han considerado

distintas por ciertos autores, aunque en la actualidad se entienden como distintas manifestaciones de un mismo concepto cuya mayor diferencia es sólo el resultado final (muy importante por su irreversibilidad). Las definiciones de suicidio han ido evolucionando desde las que contemplan simplemente el resultado final hasta las que se refieren a la etiología, valoran la intencionalidad, diferencian tentativas y suicidio, y reúnen estas conductas dentro de las conductas autodestructivas (14). El intento suicida se consideró, hasta finales de los 60 como un fracaso del suicidio. Entendido de este modo, el sustrato psíquico de uno y otro sería el mismo. La introducción del concepto de parasuicidio por Kreitman en 1969, elimina la idea de la muerte como objetivo de la conducta y resulta fundamental para entender el concepto de conducta suicida: el parasuicidio intentaría "producir cambios que el sujeto desea por medio de las consecuencias actuales o esperadas de su acción".

El Centro para el Control de Enfermedades, *Center for Disease Control* (CDC), a mediados de los años 80, define ciertos términos para referirse a la conducta suicida. El resultado final de este esfuerzo son los "Criterios Operativos para la Determinación del Suicidio", *Operational Criteria for the Determination of Suicide* (OCDS) (15). Para estos autores el suicidio sería la "muerte como resultado de un daño autoinflingido intencionadamente". Así se tienen en cuenta tres componentes: la muerte por daño, conducta contra uno mismo y la intencionalidad. Más tarde se desarrollaron otros criterios basados en (16) los conceptos de autoinflingimiento (comprobar el daño provocado a uno mismo) e intención (evidencia implícita o explícita de la decisión consciente o deseos de matarse a sí mismo).

A medida que evoluciona la conceptualización de la conducta suicida se va determinando la idea de un gradiente, amplio y complejo que va de la ideación al suicidio consumado. Incluso, en 1976, la OMS elimina los términos "suicidio" y "tentativa de suicidio" a los que sustituye por "actos de suicidio". Define estos actos como "hecho por el que un individuo se causa a sí mismo una lesión, cualquiera que sea el grado de intención letal y de conocimiento del móvil", así elimina la valoración de la letalidad e intencionalidad. En la Clasificación Internacional de Enfermedades vigente, la CIE-10, la OMS clasifica el suicidio en el mismo nivel que las causas externas de mortalidad y el homicidio (códigos X60-X84).

La clasificación más completa que existe sobre el suicidio es la de O'Carroll *et al* (17), titulada "Nomenclatura para la ideación y conducta suicida y autolesiva", (*Nomenclature for Suicide and Self-Injurious Thoughts and Behaviors*). Supone una nomenclatura para los epifenómenos más básicos de la Suicidiología. El objetivo de esta definición es puramente práctico, operacional y pretende definir claramente y sin las ambigüedades frecuentes en las definiciones de la conducta suicida, una serie de conceptos esenciales. O'Carroll define tres grandes grupos: ideación suicida, conductas relacionadas con el suicidio y el suicidio consumado. En cada uno de esos grupos delimita además otros aspectos como la intencionalidad (deseo último de morir frente a búsqueda de producir cambios en el ambiente), el grado de certeza que tiene el paciente acerca del fatal desenlace (diferenciación entre conductas autodestructivas directas e indirectas), la existencia de lesiones, etc. (Tabla 1)(17).

Barber *et al* introdujeron el concepto de intento de suicidio abortado, que se entiende como un paso previo al intento en el que no se lleva a cabo la conducta y por tanto no se producen daños físicos. La conducta estaría caracterizada por una potencial conducta autolesiva en la que el individuo (implícita o explícitamente) desea matarse, aunque en el último momento no lleva a cabo el plan (18). La importancia del suicidio abortado radicaría en su capacidad para alertar, y actuar sobre el riesgo en el futuro de intentos de suicidio y suicidio consumado.

La trascendencia de la investigación clínica en el suicidio radica en definir las características de gravedad en los pacientes para prevenir el suicidio consumado. Como resumen, se podría decir que en el desarrollo de la conceptualización del suicidio ha evolucionado desde un concepto más sencillo de acto puntual a una conducta compleja, en la que se imbrican numerosos factores de todo tipo. De este modo se sustituiría el término suicidio por el de una constelación de conductas autolesivas cuyos significados y motivaciones varían según edad, etnia, sexo... y otras muchas variables que se explicarán a continuación. Aunque no está claramente definida ni clasificada esta conducta el punto clave del concepto es la intención de autoprovocarse la muerte. Se distingue, fundamentalmente entre: ideación suicida, conductas relacionadas

con el suicidio (desde gestos leves con baja letalidad e intencionalidad hasta intentos de suicidio graves) y el suicidio consumado (definido por el resultado).

Tabla 1. La conducta relacionada con el suicidio (O'Carroll *et al*, 1996) (17)

TERMINOLOGÍA			Intención de morir	Instrumentalización	RESULTADO			
					Sin lesiones	Lesiones	Muerte	
Conducta relacionada con el suicidio	Conducta instrumentalizadora	Conducta instrumentalizadora relacionada con suicidio						
		Sin lesiones	No	Sí	X			
		Con lesiones	No	Sí		X		
		Muerte	No	Sí			X	
	Actos suicidas	Intento de suicidio						
		Sin lesiones	Sí	+/-	X			
		Con lesiones	Sí	+/-		X		
		Suicidio consumado		Sí	+/-			X

1.4 Conceptualización de la conducta suicida

El primer obstáculo en el estudio de la conducta suicida es la dificultad que plantea su definición, estudio y comprensión (19). Esta complejidad puede asemejarse a la vivida por un individuo que decide quitarse la vida (20). El término *suicidio* es relativamente moderno. En la literatura anglosajona no aparece en los diccionarios hasta el siglo XVII (*The Oxford English Dictionary* en 1635 o en 1662, según los autores), en francés es aceptada por la Academia en 1792 y en español en 1772 como ya se ha citado antes, en *La falsa filosofía y el ateísmo* de Fray Fernando de Ceballos (14).

El Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (21) define el suicidio, etimológicamente (de forma similar al "homicidio") del latín (*sui*, sí mismo y *caedere*, matar). Es decir, con el significado de *acción y efecto de suicidarse. Acción o conducta que perjudica o puede perjudicar a la persona que lo realiza*. El diccionario también contempla no sólo el efecto de autoprovocarse la muerte sino también el concepto de conducta suicida, esto

INTRODUCCIÓN

es, cualquier acción de perjuicio que se realiza sobre uno mismo. El Diccionario de Uso del Español de María Moliner (22), registra esta palabra como: “formada a imitación del inglés con el pronombre latino *sui* y la terminación de *homicidio*: Acción de *matarse a sí mismo*” (14). Esta definición, sin embargo no considera la diversidad amplia de la conducta suicida, que dotaría al vocablo de la característica de polisémico (3;14;20). Prueba de los muchos significados y la cantidad de conductas que engloba la palabra suicidio son las numerosas nomenclaturas que se han utilizado a lo largo de la historia para referirse a esta conducta (17).

Tabla 2. Términos usados para referirse a conductas suicidas, Díaz et al (23)

Referidos a los actos:	Intento o tentativa de suicidio Acto suicida Suicidio ampliado u homicidio-suicidio Suicidio doble o pactos suicidas Suicidio colectivo
Referidos a los actos suicidas según el resultado:	Suicidio, autolisis, autodestrucción o autoaniquilamiento Tentativa o intento de suicidio Parasuicidio, autoenvenenamiento (autointoxicación) o autolesión
Referidos a actos con riesgo lesivo potencial sin intención suicida:	Parasuicidio Autoenvenenamiento Autolesión Autodaño Pseudosuicidio Gestos suicidas Suicidio fingido Conducta autodestructiva indirecta crónica Equivalente suicida
Referidos a sujetos o poblaciones que presentan dichos actos:	Suicidio Tentativa de suicidio Parasuicidio
Referidos a sujetos con potencialidad para dichos actos:	Suicida Presunción
Referidos a actos o aspectos psicológicos en sujetos con potencialidad de actos suicidas:	Síndrome presuicida Suicidalidad o tendencia suicida Autodestructividad Lógica suicida Ideación suicida

A la dificultad intrínseca que supone la comprensión de la conducta suicida se han sumado las diversas orientaciones y enfoques desde los que ha sido abordada, añadiendo así mayor confusión. Para ilustrar estas dificultades es interesante estudiar la conceptualización del suicidio a lo largo de la historia por parte de la psiquiatría y otras ciencias.

La **psiquiatría clásica francesa**, en el siglo XIX considera al suicidio un producto de las desventuras de la vida, o bien una enfermedad o síntoma. Buonafede (1841) lo define como "enfermedad que tortura a las sociedades" (14), Pinel lo incluye en la sintomatología de la melancolía y Esquirol (1838) como resultado de enfermedad o delirio agudo: "el hombre atenta contra su vida en el delirio, y todo suicidio es acto de alienados o locos" (3;10). Sin embargo, Achille-Delmas (24), asegura que mientras el suicidio consumado debe ser considerado una enfermedad, como perversión del instinto natural de supervivencia, el pseudosuicidio con una motivación racional, entraría en otra categoría diferente (2;14). Siguiendo esta "visión psiquiátrica" del suicidio (7), Jousset y Moreau Tours (finales del siglo XIX), formulan una clasificación del suicidio (25) que relaciona los distintos trastornos mentales con las conductas suicidas. Definen así el suicidio maniático (ideas delirantes o alucinaciones), melancólico, obsesivo e impulsivo o automático.

La comprensión del suicidio como síntoma de enfermedad, se ve influenciada por la consideración social de esta conducta. Según algunos autores de la época, las familias de los suicidas buscaban certificados de enfermedad para poder dar sepultura cristiana a sus muertos (14). Además del suicidio como consecuencia de enfermedad, Esquirol defiende la identidad del suicidio como resultado de una situación de crisis "provocada por las múltiples incidencias de la vida: ambición, venganza, orgullo, ira, temor, remordimiento, amores contrariados, trastornos familiares, problemas económicos...". Más cercano a nuestros días, Baechler (26) defiende una idea similar, no equipara suicidio y enfermedad y lo define como "conducta que busca y encuentra la solución de un problema existencial". En su clasificación se contemplan formas de suicidio distintas a las englobadas dentro de la patología mental:

- Suicidio escapista (huida, duelo, castigo), propio de psicóticos (huida), depresivos (pérdidas, duelo) y melancólicos (castigo).
- Suicidio agresivo (venganza, crimen, chantaje, llamada). Por ejemplo suicidios pasionales (venganza, crimen), histéricos (llamada de atención) y psicópatas (chantaje).
- Suicidio oblativo (sacrificio, paso), cuyo objetivo es alcanzar un valor superior o un estado de deleite.

- Suicidio lúdico (ordalía, juego), que solicita el juicio de los dioses o juega con la vida.

La psiquiatría, en su avance, evolucionó hacia concepciones del suicidio más operativas y útiles a la investigación y a la clínica. Estas nuevas definiciones no sólo contemplan el resultado final de la acción (muerte autoinflingida voluntariamente) sino que incorporan nuevos matices como la intencionalidad y marcan la distinción entre tentativas y suicidio consumado. De esta manera la conducta suicida queda incluida en una categoría más amplia, la de los comportamientos autodestructivos (14).

Entre la distinta conceptualización de la conducta suicida, Ferri (1928), entiende el suicidio como acto desarrollado para paliar un mal “inminente o creído como tal”, y Deshaies (1947), diferencia entre el suicidio como fin o como medio (para lograr un fin distinto de la muerte) (27). Stengel y Cook (28), y Beck (29) dan más importancia al papel de la intencionalidad en el suicidio tanto en su definición como en su clasificación, y señalan la confusión terminológica a que ha dado lugar la equiparación entre la intencionalidad y las consecuencias médicas de la conducta suicida (simulación de suicidio, pseudosuicidio, suicidio subintencionado, intentos de suicidio no fatales, gestos suicidas, suicidio abortado). Estas aportaciones inician el debate en la diferenciación entre suicidio consumado y tentativa de suicidio. Muchos autores han defendido que ambas conductas comparten un mismo substrato psíquico y sólo el resultado final (fracaso del intento) los diferencia, pero progresivamente, se ha extendido la idea de que el significado psicológico de los intentos y los suicidios consumados no es el mismo (28), y que, incluso, corresponden a poblaciones diferentes (30). Para este tipo de conductas suicidas que no tienen como consecuencia la muerte y cuya intención de terminar con la propia vida es discutible aparecen términos como el de *parasuicidio* de Kreitman (31): “acto sin desenlace fatal en el que el individuo de forma deliberada inicia una conducta no habitual, sin intervención de otros, en la que se autolesiona o ingiere sustancias en dosis mayores a las terapéuticas y cuyo objetivo es producir cambios que el sujeto desea por medio de las consecuencias actuales o esperadas de su acción”, también definido como “aquella conducta que trata de imitar al suicidio” (27;32). En una línea parecida Schneider (33) diferencia

entre el *suicidio de huida* (en el que predomina la intención de escapar, con la muerte, de una situación insoportable), el *suicidio en cortocircuito* (entendido como una conducta impulsiva, dentro de una reacción aguda y primitiva) y el *suicidio teatral* (que enfatiza en el efecto de la conducta sobre el entorno) (34). Otros autores como Giner *et al* (35) definen distintas conductas suicidas, con aumento progresivo de gravedad. Así el *pseudo-intento de suicidio* (asociado a un perfil clínico: mujeres jóvenes con trastornos neuróticos), que diferencian del *intento de suicidio* (más severo y frecuente en la depresión en mujeres casadas de edad media) y del *suicidio frustrado* (conducta suicida que emplea medios agresivos y mutilantes, característicos de pacientes psicóticos). El *suicidio abortado* de Barber *et al* (18), formaría parte de este gradiente de conductas y sería entendido como paso previo a los intentos de suicidio. El llamado *gesto suicida* es para algunos autores equiparable al parasuicidio (36;37), y al pseudo-intento de suicidio (30). En general, las tres categorías corresponden a una definición similar.

Dentro de una forma diferente de comprensión del suicidio, otros autores intentan poner en relación los actos suicidas con riesgos y conductas predisponentes, caracterizadas por el estado de salud, y que se definen desde el punto de vista psicopatológico según distintos ejes: conducta activa-pasiva, directa-indirecta, aguda-crónica, consciente-inconsciente, voluntaria-involuntaria, etc. El *síndrome presuicida* de Ringel, se entiende desde este concepto y se caracteriza por el estrechamiento de la esfera vital, desarrollo de una agresividad hasta entonces inhibida y tendencia a la imaginación y las fantasías suicidas (2;7;9). Así mismo la *suicidabilidad pasiva* y el *equivalente suicida* de Menninger (13;34), muy cercano al *comportamiento autodestructor indirecto o inconsciente-preconsciente* de Farberow (38) se refiere a conductas autolesivas lentas y crónicas, que serían contrarias al comportamiento autodestructor directo o consciente, característico de la conducta suicida clásica (14). En esta misma categoría incluyen otros autores (30) acciones de riesgo en las que el sujeto se posiciona intencionadamente en situaciones que pueden ser perjudiciales (incumplimiento terapéutico, autoabandono personal, etc.), aunque no contengan deseo claro y consciente de terminar con su vida. La *suicidabilidad activa*, sin embargo se refiere a conductas conscientes y voluntarias orientadas a autoinfringirse daño como el suicidio consumado,

frustrado, la tentativa de suicidio, el gesto suicida o pseudosuicidio, las automutilaciones, etc. Otras tendencias resaltan el aspecto temporal del suicidio, como Stevenson (39) que define tres formas de comportamiento autolesivo. Las *formas crónicas*, que incluirían el incumplimiento de las instrucciones médicas, obesidad, consumo de tabaco, alcoholismo, etc.; los comportamientos subagudos como amenazas y/o gestos autolíticos y las manifestaciones agudas, es decir, suicidios consumados e intentos graves. Maes *et al* (19), también señalan este punto de vista cronológico del suicidio con el concepto que denominan *historia vital de conducta suicida*, y López-Sánchez *et al.* (34) con el término *suicidio moral o social*, que definen como un intento de autodestrucción a largo plazo mediante una vida autodegradante y con gran aislamiento social. Van Praag (40), define la *conducta automutilante* como aquella conducta suicida en la que el deseo de morir no sea demostrable ya que, para este autor, el rasgo que caracteriza realmente al suicida es la intensidad del deseo de morir y el afecto concomitante. De una forma parecida, Mann y Arango (36) distinguen la *conducta autodestructiva* del intento de suicidio en función de la intención de acabar con la propia vida, que no existe en el primer caso y sí en el segundo (37) y Menninger (13) definió los *suicidios localizados* como la exposición repetida a intervenciones quirúrgicas, participación en accidentes provocados, simulación de enfermedades, etc. Estos autores dentro de los intentos de suicidio y según la intensidad del deseo de morir, la planificación y la gravedad de las lesiones, diferencian el *suicidio fallido* (clara intención de morir, planificación exhaustiva, métodos letales, etc.) del gesto suicida o parasuicidio (caracterizado por la impulsividad, la ausencia de lesiones graves, etc.). Esta exhaustiva descripción psicopatológica de las conductas suicidas es muchas veces superponible aunque distintos autores utilizan diferentes terminologías. Así el suicidio frustrado de Giner *et al.* (35), recuerda al suicidio fallido de Mann y Arango (36) y el pseudo-suicidio de unos al gesto suicida de los otros. Moron aporta dos ideas más: la idea de suicidio como la representación mental del mismo, y la conducta suicida casi sugerida (3), similar en el concepto al suicidio abortado de Barber (18). Todas estas definiciones de suicidio se van acercando, cada vez más, a la idea actual del gradiente de la conducta suicida desde la ideación al suicidio consumado (19;36).

Clásicamente se ha debatido la posible existencia de un suicidio racional (voluntario y armónico con la personalidad del individuo) y se situaría en el extremo del espectro de la conducta. López-Sánchez *et al.* (34), lo definen como el suicidio que se lleva a cabo por una serie de motivos comprensibles y realistas para observadores objetivos de la misma comunidad, y que están influidos por trastornos psicológicos o emocionales graves.

En 1988 se definen criterios operativos en relación con las conductas suicidas (*Operational Criteria for the Determination of Suicide, OCDS*) (41) impulsados por el *Center for Disease Control (CDC)*. Estos criterios se basan en tres factores: la muerte por daño, conducta contra sí mismo e intencionalidad, y define al suicidio como “muerte como resultado de un daño autoinflingido intencionadamente”. A partir de estos criterios han surgido otros (42) que descansan en el autoinflingimiento y la intencionalidad:

- Autoinflingimiento: determinado por la prueba psicológica, autopsia, investigación, toxicología y/o declaración del cónyuge o descendientes.
- Intencionalidad: evidencia implícita o explícita de decisión o deseos de matarse a sí mismo, y de que el sujeto comprendía las posibles consecuencias de sus actos. La evidencia de esta circunstancia se puede obtener por distintos medios: expresión de la intención o el deseo de morir, manifestaciones de desesperanza o malestar somático o psíquico, intentos o gestos previos, acontecimientos vitales estresantes, enfermedad mental, acciones encaminadas a asegurar la letalidad de la conducta...

Maris *et al* (43) definen la conducta suicida de una forma enormemente operativa agrupando una serie de factores en ejes. Uno para las conductas autoagresivas (suicidios completos, intentos no fatales, ideación de suicidio, mixtos o incertidumbre y conducta autodestructiva indirecta), otro correspondiente a las características del paciente (sexo, edad, raza, estado marital, ocupación) y otro que recoge características de la conducta (certeza, letalidad, intento, circunstancias y método) (43).

INTRODUCCIÓN

De forma similar, Diekstra (44) aporta criterios prácticos para diferenciar suicidio, parasuicidio y conducta suicida (Tabla 3)(44).

Tabla 3. Criterios operativos para la certificación de conductas suicidas de Diekstra (44)

	Definición	Considerar	Inclusiones-exclusiones
Suicidio	Resultado mortal. Desencadenó el acto que llevó a este final. Conocimiento de que la acción iniciada lleva al estado objetivo de muerte.	No es necesaria la intención de morir para su consideración como suicidio. El resultado mortal es un efecto a corto plazo. Una situación terminal no excluye el suicidio.	Inclusión: el conocimiento estaba presente. Incluyen: suicidios terroristas y sobredosis con sustancias adictivas. Se excluyen las “erosiones suicidas” o conductas suicidas indirectas.
Tentativa de suicidio	Resultado no mortal. Desencadenó el acto que habría llevado a la muerte de no ser por...(autoinflingido) Conocimiento de que la acción iniciada lleva al estado objetivo de muerte (deliberado o intencionado).	No es necesaria la intención de morir para su consideración como tentativa de suicidio. El resultado mortal es un efecto a corto plazo. Una situación terminal no excluye el suicidio. La gravedad médica no es decisiva para su consideración como tentativa de suicidio.	Incluyen: suicidios terroristas y sobredosis con sustancias adictivas. Incluyen: consumo excesivo de alcohol no habitual. Acting-out de grandiosidad o megalomanía de los psicóticos. Excluyen: las “erosiones suicidas” o conductas suicidas indirectas.
Para-suicidio	Resultado no mortal. Desencadenó el acto que lleva a dañarse o las sobredosis de sustancias - o se habría producido de no ser por...(autoinflingido). Conocimiento de que la acción iniciada lleva a las lesiones o sobredosis (deliberado o intencionado).		Inclusión: necesidad de datos de conocimiento. Motivación irrelevante para su consideración. Lo condicional se formula según el método. Incluyen: actos considerados “manipulativos”. Incluyen: repeticiones agrupadas de actos parasuicidas. Incluyen: intoxicaciones agudas por alcohol. Excluyen: si es comportamiento habitual o automutilación (conducta autodestructiva indirecta crónica).

O'Carroll *et al* (17) propone la nomenclatura que resulta más operativa para los epifenómenos elementales del suicidio, bajo el título "*Nomenclature for Suicide and Self-Injurious Thoughts and Behaviors*" cuyo objetivo era definir claramente y sin ambigüedad los términos básicos de la conducta suicida. Así esta definición resulta específicamente apropiada en la investigación y define los conceptos definidos anteriormente en la Tabla 1 (17):

- Pensamientos y conductas de riesgo: en los que distingue aquellas con riesgo inmediato (Ej.: paracaidismo, *puenting*, etc.) y con riesgo a largo plazo (Ej.: fumar, promiscuidad sexual).
 - Pensamientos y conductas relacionados con el suicidio: Define la ideación suicida como cualquier pensamiento expresado con relación a la conducta suicida. Dentro de ella señala la ideación casual, seria, persistente y transitoria.
- Conducta relacionada con el suicidio: conductas potencialmente autolesivas en las que (explícita, implícitamente) es obvio que la persona ha intentado matarse o que desea que parezca que quiere hacerlo para obtener algún beneficio.
 - Conducta instrumental relacionada con el suicidio: conductas potencialmente autolesivas en las que de algún modo (explícita, implícitamente) es obvio que la persona no ha intentado matarse y que desea que parezca que quiere hacerlo para obtener algún beneficio.
 - Amenaza suicida: cualquier acción personal, verbal o no verbal o detención de un daño autoinflingido, que una persona razonable podría interpretar como comunicación o sugerencia de que un acto suicida u otra conducta relacionada con el suicidio podría ocurrir próximamente. Se distinguen amenazas pasivas (Ej.: sentarse en una repisa en altura) y activas (Ej.: amenaza verbal, nota).
 - Muerte accidental relacionada con conducta instrumental relacionada con el suicidio.
- Actos suicidas:

- Intento de suicidio: conducta potencialmente autolesiva con un resultado no mortal, para la que hay evidencia (explícita o implícita) de que la persona sí tiene intención de matarse. Pueden producirse o no lesiones.
- Suicidio consumado: muerte por lesión, envenenamiento o asfixia. Hay evidencia (explícita o implícita) de que el daño fue autoinfligido con la intención de matarse.

Existen autores que, con la dificultad que existe para encontrar una definición operativa, renuncian directamente a ella. Así Kastembaum, afirma: “suicidio es lo que la gente entiende en general por suicidio”. En el caso de la OMS, en 1969 y en 1976 sustituye los términos *suicidio* y *tentativas de suicidio* por *actos de suicidio* (3;14) y así evitan tener que hacer la distinción. Todo este intento de una mejor definición del suicidio es fundamental para la investigación y delimitación de la conducta para su aplicación en clínica y prevención. La revista *Crisis*, órgano de la Asociación Internacional para la Prevención del Suicidio (IASP), en un número monográfico dedicado a la evaluación del riesgo suicida y su predicción destaca la necesidad de una mejor definición de la conducta suicida pero también señala las dificultades metodológicas derivadas de la controversia de si los suicidios consumados y los intentos de suicidio deben ser considerados como grupos distintos o si representan distintos estadios de un *continuum* (45).

A finales de los siglos XIX y XX se conceptualizó la idea del suicidio de acuerdo con las corrientes predominantes del momento: la teoría psicoanalítica de Freud y la teoría sociológica de Durkheim. La concepción freudiana del suicidio está basada en la teoría sobre las pulsiones. Inicialmente Freud describe un dualismo pulsional, (46), en el que se contraponen pulsiones yoicas (o de autoconservación) y pulsiones sexuales (o pulsiones de objeto). La energía de estas pulsiones de objeto fue denominada *libido*. Así, Freud concibe el suicidio como un autocastigo por los deseos de muerte orientados hacia otras personas. Los trabajos posteriores van desarrollando estas hipótesis. En *El problema económico del masoquismo* (1924), *El malestar en la cultura*, 1930), *El por qué de la guerra* (1933), donde señala de nuevo cómo la pulsión de muerte actúa en todo ser viviente, y ocasiona la tendencia a llevarlo a su desintegración, reducir la vida al estado de materia inanimada. Esta pulsión de

muerte se torna *pulsión de destrucción* cuando se dirige hacia afuera, hacia los objetos. Así la orientación de estas energías pulsionales al exterior produce un alivio en el individuo, mientras que el aumento de las mismas puede suponer un riesgo para la salud y la propia vida. El concepto de la pulsión de muerte de Freud suscitó una amplia polémica y fue rechazado por muchos de sus discípulos, pero otros lo adoptaron generando nuevas hipótesis sobre la conducta suicida. Así Stekel afirma: “nadie se mata a sí mismo que no desee matar al otro, o al menos desee la muerte del otro” (14). Menninger (13), siguiendo las teorías de Freud, interpreta el suicidio como un *acto* donde se mezclan tres elementos: el óbito (*dying*), el asesinato (*killing*) y el ajusticiamiento (*being killing*). Clasifica el impulso de muerte en tres niveles: El deseo de matar (*the wish to kill*), el deseo de que le maten y el deseo de morir (*the wish to die*) que representa la pulsión de muerte que no está completamente absorbida. Para Litman el suicidio sería la hostilidad inconsciente dirigida hacia el objeto amado introyectado, en la que también actúan otros factores como los sentimientos o vivencias de abandono y desesperanza (14). Lacan, en oposición a la *psicología del yo*, propone un retorno a Freud y así el núcleo de su teoría de la sexualidad humana se coloca en la teoría de la pulsión de Freud. Lacan conserva el dualismo pulsional de Freud pero lo modifica: afirma que todas las pulsiones son pulsiones sexuales, y toda pulsión es una pulsión de muerte (47). Este autor, siguió a Freud al presentar la pulsión de muerte como una idea central del psicoanálisis (48), y la teorizó de diversas formas en sus obras. En general la visión psicoanalítica mantiene como eje de la conducta suicida el *acto*, entendido en la individualidad. Así todo acto suicida es único y difícilmente generalizable (49).

Emile Durkheim, es el primer autor que aporta un enfoque sociológico del suicidio. En 1897 publica el trabajo “*Le suicide*” (11), “se llama suicidio a toda muerte que resulta, mediata o inmediatamente, de un acto, positivo o negativo, realizado por la víctima misma, sabiendo ella que debía producirse ese resultado”. La tentativa este mismo acto pero detenido en su procedimiento, antes que dé como resultado la muerte”. Para definir de forma operativa el suicidio, establece el criterio del observador (“el funcionario encargado del dictamen”) para decidir “los eventos que debían ser estudiados bajo el nombre de suicidio, y que entre las distintas variedades de muerte, [...] algunas

presentan cualidades comunes suficientemente objetivas para ser reconocidas por todo recto observador” (50). Su concepto podría resumirse en la frase “no son los individuos los que se suicidan, sino la sociedad la que se suicida a través de ciertos miembros suyos” (2), por lo que reduce el suicidio a un hecho social estadísticamente valorable (“y estos datos estadísticos expresan la tendencia suicida que aflige colectivamente a cada sociedad”). Durkheim estudia una serie de factores, a los que denomina factores extrasociales, y en los que incluye los estados psicopáticos (estados maníaco, melancólico, impulsivo y obsesivo, y el alcoholismo), los estados psicológicos normales (análisis del impacto de la raza y la herencia), los factores cósmicos (clima, variaciones estacionales, etc.) y la imitación. Sin embargo el análisis de estos datos no es positivo para ninguno de los factores elegidos, por lo que Durkheim considera que estas categorías ni se implican necesariamente ni explican el suicidio (20). Entonces, y basándose en la existencia de dos fuerzas antagónicas universales, que están equilibradas en cualquier sociedad: egoísmo-altruismo (grado de integración del individuo) y anomia-fatalismo clasifica los tipos sociales de suicidio según sus causas en:

- Suicidio egoísta, debido al individualismo y la intolerancia respecto a las exigencias de la vida social y sus normas. El suicidio se relaciona de forma inversa al grado de integración del individuo.
- Suicidio altruista, en relación con una excesiva integración del individuo junto a una escasa individualización que tiene como resultado una elevada adherencia a los objetivos y principios colectivos. Señala tres subgrupos, en los que se ve el suicidio como un acto meritorio o digno de respeto:
 - Obligatorio: seguidores o siervos que imitan el destino de su patrón o amo.
 - Altruista: dar la vida para salvar la de otro.
 - Agudo o místico: mártires que se afirman muriendo por sus principios.
- Suicidio anómico. Durkheim, definió el término *anomia* para referirse a una situación en la que un cambio o cataclismo altera el equilibrio entre el individuo y la sociedad, y deja así a la persona desprovista de normas

de conducta. Esta forma de suicidio predomina en sociedades permisivas respecto a las rígidas y estrictas.

Por último, Durkheim establece una relación entre estas categorías y los tipos de actos suicidas individuales (Tabla 4)(11). Tras analizar la relación entre la enfermedad mental y el suicidio, concluyó que la neurastenia era la patología más frecuentemente asociada, aunque señaló un papel predominante de la locura para el suicidio individual. Para este autor la tasa social de suicidios solo se puede explicar desde un punto de vista sociológico.

Tabla 4 Correspondencias entre las tipologías de suicidios sociales e individuales según Durkheim (11)

Tipología social	Característica	Tipología individual
Egoísta	Apatía	Formas secundarias de la languidez melancólica
Altruista	Sentido del deber	Formas secundarias de la sangre fría escéptica
Anómico	Irritación, aversión	No enfermos

Halbwachs, el principal discípulo de Durkheim, cree al igual que su maestro que las circunstancias que favorecen la desintegración social (crisis religiosas, guerras, recesión económica...) son responsables de las variaciones de la tasa de suicidios, por lo demás estables en el tiempo. Este autor explica por este vía el aumento de la prevalencia del suicidio en los siglos XIX e inicios del XX (5). Establece también, basándose en las ideas de Durkheim una complementariedad entre los motivos individuales del suicida y la situación de aislamiento social (20), ratificando así la hipótesis social del suicidio (10). Las posturas ecológicas, afirman que la desorganización social produce desorganización individual (20). Ciertos autores (5;24) critican la visión social del suicidio a través del tratamiento que hace Durkheim de los datos estadísticos, que no tiene en cuenta la subjetividad del observador ni de las medidas. Sin embargo la influencia de Durkheim y su visión sociológica del suicidio es muy importante y configura una cita obligada en los tratados acerca del suicidio.

1.5 Marcadores clínicos de riesgo suicida

Un reflejo de la complejidad de la conducta suicida sería la gran cantidad de factores implicados en ella. Se estudian variables biológicas (sexo, edad, raza), factores bioquímicos, influencia genética, rasgos psicológicos (sugestión, personalidad), variables sociales (situación civil y laboral, profesión, religión), presencia de enfermedades físicas graves e incurables y variables psicopatológicas. Tras el estudio de todos estos factores en un individuo determinado puede estimarse el riesgo de suicidio. Sin embargo el factor más implicado y más importante en el suicidio es la presencia de un trastorno mental que aparece en un 90-98% de los suicidios consumados según las series (51-59) y que está representado principalmente por los trastornos del estado de ánimo (estado depresivo), abuso de sustancias (incluido el alcoholismo), esquizofrenia, y trastornos de la personalidad, fundamentalmente el trastorno límite. El suicidio es también, una causa de muerte frecuente en los enfermos mentales, si se comparan con la población general. Además algunas dimensiones psicopatológicas como la impulsividad, la agresividad, la ansiedad o la presencia de tentativas previas, se asocian también a un mayor riesgo de suicidio (45).

1.5.1 Suicidio y enfermedad mental

La mortalidad atribuible al suicidio corresponde al 15% en pacientes con depresión, 20% en trastorno bipolar, 15-18% en alcoholismo, 10% en esquizofrenia y 5-10% en trastornos de la personalidad (60). También en los adolescentes existe patología mental en un 90-94% de los suicidios (61). Ciertos autores proponen cifras reales menores a las reflejadas por estas estadísticas (62), mientras que otros creen que el problema está subestimado sobre todo en la esquizofrenia y en los trastornos de la personalidad. Para el estudio de la patología mental del suicida se utiliza la autopsia psicológica que investiga retrospectivamente lo sucedido a través de acceso al historial médico y a otros datos del paciente (57;63;64).

1.5.1.1 Depresión

Numerosos estudios confirman que los estados depresivos suponen un factor de riesgo muy importante para el suicidio. De hecho, constituyen la principal causa y el diagnóstico más frecuente en las series analizadas de pacientes que

han fallecido por esta causa (54;60;65-68;69-72). Una de cada dos personas que se suicidan padece un trastorno depresivo (54;73;54;66;67). Este riesgo aparece de igual modo para pacientes con este único diagnóstico como para los que presentan algún otro trastorno mental añadido (74-77). Característicamente los intentos se producen en el inicio o la fase final del episodio, y en las primeras fases de la enfermedad. No obstante el riesgo perdura a lo largo de la vida y se incrementa con la severidad de la enfermedad (ingresos, tratamientos más potentes y mayores dosis, ingreso por intento de suicidio) (78-83). En los pacientes con trastorno bipolar los intentos y los suicidios consumados aparecen en fases depresivas o mixtas (78;84;85). Aunque la estimación de suicidio es similar en trastorno uni y bipolar, y el tema ha sido objeto de gran controversia, estudios de seguimiento han demostrado mayor riesgo de suicidio en pacientes depresivos que en bipolares I o II (79-81). La tasa anual de suicidio en estos pacientes es entre 20 y 40 veces más alta que en la población general (86), y en este grupo existen además un mayor número de antecedentes de intentos autolíticos que en el resto de las patologías (87). Según metaanálisis (88) y distintos estudios prospectivos (89-95), el riesgo de suicidio en pacientes con trastornos afectivos se mantiene en un valor constante, alrededor del 15%. Para los intentos de suicidio, las tasas encontradas en diferentes estudios oscilan entre el 14% y el 50% para las depresiones unipolares, y el 20 y el 58% para los bipolares (96). En cuanto a la ideación suicida, la mayoría de los autores consideran que gran parte de las depresiones la presentan, y sirven, además como indicador de la intensidad de la enfermedad (97). Los subtipos de depresión que se suponen más graves como la depresión melancólica (57;98) y la psicótica (99-101) se han intentado relacionar con la gravedad del suicidio, pero los resultados no son por el momento consistentes(90;102).

La asociación de otros diagnósticos al de trastorno depresivo como por ejemplo abuso de sustancias, dependencia de alcohol, trastorno de angustia, enfermedades orgánicas, etc. aumenta el riesgo de conducta suicida a lo largo de la vida tanto de suicidios consumados como de intentos de suicidio según numerosos estudios (66;66;67;67;103-109). La desesperanza, la anhedonia y los intentos previos, son también estimadores interesantes para el riesgo suicida de estos pacientes(80;83;109).

Un fármaco que ha demostrado una disminución en las tasas de suicidio es el litio, en su prescripción tanto en pacientes bipolares como unipolares (110;111) y la clozapina en esquizofrenia.

1.5.1.2 Alcoholismo

El abuso de alcohol se asocia al suicidio como importante factor de riesgo y como precipitante (112-114) y ocupa el segundo lugar entre los trastornos del eje I que con más frecuencia se asocia al suicidio. Al realizar autopsias psicológicas en los individuos que mueren por suicidio, en un 25-50% de ellos se observó dependencia o consumo de este tóxico (72;115-117) (69;118;119). Así en los alcohólicos las tasas de muerte por suicidio superan en unas seis veces las de la población general (62;120-122), y el abuso de alcohol en un intento aumenta el riesgo de muerte por suicidio (72). En un estudio de seguimiento de pacientes con un intento autolítico, el diagnóstico de alcoholismo fue el único capaz de predecir la conducta suicida. Según Beck (32), el alcoholismo representa el factor de riesgo más importante de todos los trastornos del eje I en términos relativos, más aún que la depresión o la esquizofrenia. La parte del aumento de la mortalidad en alcohólicos que se atribuye al suicidio es, en cifras variables, de un 7% a un 20-33% (60;62;77;114;123).

El consumo de alcohol aparece en gran número de los intentos autolíticos (20-64% de los suicidios consumados (124) exista o no adicción ya que la desinhibición que produce favorece el paso al acto (125). Así se puede afirmar que el alcohol aumenta el riesgo de suicidio tanto en alcohólicos como en no alcohólicos (124). Aparece más frecuentemente en personas jóvenes, hombres y en individuos que realizan intentos y carecen de antecedentes psiquiátricos (126;127).

En los alcohólicos se han identificado como desencadenantes de la conducta suicida las pérdidas o conflictos interpersonales (124), la comorbilidad con un episodio depresivo mayor (el riesgo es mayor para los individuos que padecen ambas patologías que para los alcohólicos o depresivos solamente), y se estima que entre el 50-75% de los alcohólicos que cometen suicidio padecen también un episodio depresivo asociado (128;129).

Otros factores de riesgo suicida para los pacientes alcohólicos son: mantener el hábito enólico, enfermedades graves, vivir solo, apoyo social escaso, el desempleo (118) así como la tendencia a haber realizado intentos autolíticos con anterioridad y la existencia de antecedentes familiares. El tener un trabajo a tiempo completo se considera factor de protección (118;129). Además, los suicidas con problemas relacionados con el alcohol, presentan trastornos psiquiátricos con más frecuencia, destacando la depresión mayor, personalidad antisocial, trastornos de ansiedad (107) y el consumo de otras sustancias (130) (108;131-136). Entre los alcohólicos que se suicidan también es más frecuente la presencia de otros trastornos del control de los impulsos (137).

En el alcoholismo crónico, al contrario que en otras enfermedades como la depresión o la esquizofrenia, el suicidio aparece como una complicación a largo plazo y de riesgo mantenido, como parte de una enfermedad en la que ha ido apareciendo un deterioro funcional general y múltiples intentos y avisos previos (118).

1.5.1.3 Esquizofrenia

El riesgo de suicidio en la esquizofrenia es equiparable al de los trastornos del humor, según estudios epidemiológicos recientes (138;139) y se estima unas 8,5 veces mayor que en la población general, aumentado además con el número de ingresos previos (120;140). Entre un 40 y 53% de los esquizofrénicos refieren haber tenido ideación suicida en su vida y entre un 23-55% ha tenido intentos de suicidio (141-143). Los suicidios suelen ser más letales en los pacientes psicóticos, lo que aumenta el riesgo de futuros intentos. Suelen actuar como precipitantes el estrés, la depresión y los síntomas psicóticos (142).

El suicidio supone la principal causa de muerte en esquizofrénicos jóvenes (144;145) (50% de la mortalidad en varones, y el 35% en mujeres). Aunque la tasa de suicidios consumados en la esquizofrenia se estimaba en torno a 10-15% (146) (unas 10 veces mayor que en la población general (58), los estudios más recientes la sitúan en los niveles más bajos de este intervalo, es decir, alrededor del 4% (54;60;62;147;148).

El sexo masculino constituye un factor de riesgo para el suicidio en la esquizofrenia (proporción hombre:mujer, 2:1), seguramente por el inicio más

precoz de la enfermedad en ellos, el peor pronóstico, el mayor deterioro y la tendencia al aislamiento, la comorbilidad con consumo de tóxicos y el empleo de métodos más violentos en los intentos (149-154). La media de edad de suicidio en la esquizofrenia se sitúa en 33 años (17 años antes que en la población general), de este modo la edad precoz también se consolida como factor de riesgo (155;156). En cuanto a la psicopatología, los síntomas positivos están presentes de forma frecuente en los intentos de suicidio de esquizofrénicos y esquizoafectivos (157;158). No es así sin embargo para las alucinaciones imperativas, que no se han podido relacionar más que como precipitantes (142;157-159). Son de especial peor pronóstico para el suicidio la disfunción social asociada a la enfermedad, (160;161) y la evolución crónica (143;162). También constituyen factores de riesgo los ingresos previos y el número de intentos de suicidio anteriores (140;163).

En cuanto a la relación entre los tratamientos y el suicidio, se ha sugerido que tienen mayor riesgo los pacientes resistentes o con intolerancia al tratamiento. La conducta suicida en la esquizofrenia se ha relacionado con la depresión postpsicótica y en general con periodos de mejora tras las crisis (160;163-168). Sin embargo diversos estudios insisten en el riesgo que supone la sintomatología depresiva sobreañadida y factores relacionados, como la historia reciente de pérdidas, la desesperanza (que incrementa el riesgo 2,6 veces) (151), la irritabilidad, el insomnio y la inquietud, las pérdidas precoces de progenitores, el ambiente familiar tenso, etc. (143;145;149;151-153;169).

Los métodos violentos y letales en la esquizofrenia han sido estudiados con detalle (169), y es esta enfermedad junto a las psicosis afectivas la responsable de la mayor parte de los suicidios que ocurren durante los ingresos (170). El riesgo suicida también aumenta con el abuso de alcohol y otras sustancias (171), aunque algún estudio lo cuestiona (172).

Los antecedentes personales y familiares de suicidio aumentan el riesgo en 6 u 8 veces, del mismo modo que el vivir solo (10 veces más riesgo). Estas dos variables han sido señaladas en ciertos estudios como los factores determinantes para el suicidio en esquizofrenia (151).

Sin embargo no sólo estos factores influyen en el riesgo. Paradójicamente la conciencia de enfermedad y el buen nivel intelectual previo, sobre todo si se asocia a desesperanza, en individuos conscientes de la pérdida de

capacidades y del curso crónico de la enfermedad, (173;174) (140;166;175;176) pueden determinar una mayor probabilidad de que aparezcan estas conductas, del mismo modo que el predominio de síntomas negativos puede suponer una disminución del riesgo (140;166;176;177).

Los pacientes con trastorno esquizoafectivo parecen mostrar un riesgo de suicidio aún mayor que los esquizofrénicos (178) y también son mayores las tasas de ideación autolítica a lo largo de la vida y los intentos previos (141). Comparten con la esquizofrenia la alta letalidad de los intentos (172).

1.5.1.4 Trastornos de Ansiedad

Los trastornos de ansiedad se han relacionado con la conducta suicida, a pesar de que los estudios son más limitados que en los trastornos del humor. El riesgo estimado de suicidio en esta población se sitúa en unas 6-10 veces más que el que aparece en la población general (120;179;180), cifras algo menores que las estimadas por estudios más antiguos (181). Posiblemente factores comórbidos como el abuso de sustancias y los trastornos afectivos coexistentes supongan un enmascaramiento de los trastornos de ansiedad y subestimen la importancia de esta patología en cuanto a la conducta suicida (182). En la autopsia psicológica aparecen trastornos de ansiedad en el 11% de las personas fallecidas como consecuencia del suicidio (183). Dentro de los trastornos de ansiedad el más estudiado ha sido el trastorno de pánico, presente en un 1% de las personas que mueren por suicidio según la autopsia psicológica (183). Al igual que en el resto de los trastornos ansiosos la comorbilidad con el abuso de sustancias, trastornos depresivos y trastornos del eje II son frecuentes en los pacientes que mueren como consecuencia del suicidio (184;185).

Tanto la ideación como los intentos de suicidio son comunes entre las personas que presentan trastornos de ansiedad pero las cifras son muy variables según se estudie población clínica o general y según exista o no otro diagnóstico asociado. Por ejemplo en trastorno de pánico se han observado intentos de suicidio en un porcentaje de pacientes que varía entre el 0 y el 42% (186;187). En pacientes con trastorno depresivo, un segundo diagnóstico de trastorno de ansiedad también incrementa el riesgo de ideación y conducta suicida (188;189). Existe controversia, no obstante, en cuanto al riesgo de suicidio en

los trastornos de ansiedad. Mientras que algunos estudios observan un aumento de riesgo en el trastorno de ansiedad por sí mismo (189-191) otros sólo objetivan este aumento cuando existe comorbilidad (192;193).

En un reciente meta-análisis de la base de datos de la FDA, se evaluaron las conductas suicidas entre los pacientes enrolados en ensayos clínicos sobre trastornos de ansiedad encontrándose una tasa de suicidio anual de 193/100.000 habitantes y de intentos de suicidio de 1350/100.000 habitantes, concluyendo que el riesgo de suicidio en los pacientes con trastornos de ansiedad es mayor de lo que se había pensado hasta ahora (194). Estos datos deben ser considerados con precaución ya que se trata solo de los pacientes que participan en ensayos.

Los pacientes con trastorno o crisis de angustia (pánico) presentan mayor riesgo de conducta suicida (tanto ideación como intentos de suicidio) con independencia de otros diagnósticos en el Eje I según los datos del estudio ECA (Epidemiological Catchment Area). Un re-análisis de estos datos concluye que la prevalencia-vida de intentos de suicidio en pacientes con trastorno de angustia es similar a los de depresión mayor (7,9%), y aumenta con comorbilidad de ambos trastornos (19,5%) (195). Un análisis posterior de estos datos que tuvo en cuenta ciertos factores de confusión, concluye que el trastorno de angustia no supone un mayor riesgo vital de intentos de suicidio. Sin embargo trastornos como la agorafobia, el TOC y el trastorno de somatización sí aumentan la probabilidad de realizar un intento (193). Un estudio posterior en población general americana (196) y otro europeo sobre población clínica (186), confirman un mayor riesgo de conductas en pacientes con trastorno de pánico puro, con tasas de más del doble de las mencionadas, que aumentan más aún si existe comorbilidad. Por otro lado, existen estudios en los que no se observa una mayor suicidalidad de los pacientes con trastorno de pánico (197). Más aún, recientes investigaciones en trastornos del humor observaban una asociación entre un mayor riesgo de suicidio y menos síntomas de ansiedad o agitación (198).

El trastorno por estrés postraumático (incluido el subsindrómico) se ha asociado desde su descripción con un aumento del riesgo de suicidio (199). En un estudio sobre veteranos de Vietnam se midió un 19% de conductas suicidas y hasta un 34% de ideación suicida (200). Estos resultados concuerdan con

estudios posteriores en población general que comparaba a los individuos diagnosticados de trastorno por estrés postraumático con el resto de la población (201;202). El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) no se ha asociado clásicamente a conducta suicida, aunque ciertos estudios recientes relacionan ambas entidades a través de la impulsividad (181;203;204). En cuanto al trastorno por ansiedad social y el trastorno de ansiedad generalizada, sólo existen evidencias de aumento de riesgo en suicidio cuando aparecen otros diagnósticos asociados (205;206).

En la infancia y adolescencia, un reciente estudio epidemiológico señala a la ansiedad como un factor de riesgo independiente para los intentos de suicidio. También la mayoría de los diagnósticos de ansiedad (fobias simples, fobia social, ansiedad generalizada, agorafobia, TOC, y trastorno de ansiedad por separación) aumentaban el riesgo tanto de ideación como de tentativas suicidas (207)

1.5.1.5 Trastornos de Personalidad

Los individuos diagnosticados de trastorno de la personalidad presentan un riesgo estimado de suicidio a lo largo de su vida de un 3-9%(208;209), lo que supone un riesgo, unas 7 veces mayor que el calculado para la población general (120). En las autopsias psicológicas de los pacientes que fallecen como consecuencia del suicidio se calcula que un tercio padecían un trastorno de la personalidad y las cifras ascienden al 50% en los pacientes ingresados (83;138;208;210;211;211). Este riesgo es especialmente significativo en los trastornos antisocial y límite (parece que en relación con conducta impulsiva (74;212-214)), y algunos estudios lo han relacionado también con personalidad evitativa y esquizoide. En el trastorno límite se ha comprobado la importancia de la agresividad, hostilidad e impulsividad (209;212;213). Recientemente se ha propuesto la relación entre depresión, rasgos de personalidad antisocial (incluida la agresividad) y suicidio consumado (74).

Independientemente de la presencia de un trastorno de la personalidad, el riesgo de suicidio consumado se ve aumentado por otra serie de variables que suelen coexistir con el trastorno del eje II: desempleo, problemas económicos, conflictos interpersonales,... (140;215) y por comorbilidad con el eje I: síntomas depresivos, abuso de sustancias (211). De forma que el abuso de tóxicos y los

síntomas depresivos aparecen en casi todos los suicidios de individuos con un trastorno de la personalidad (211).

Los intentos de suicidio también son muy comunes en los pacientes diagnosticados de trastornos del eje II, diagnóstico que aparece en un 40% de estas conductas (216;217). Estos individuos presentan un riesgo de realizar un intento a lo largo de su vida de un 40%-90%, cifras estadísticamente superiores a las de otros diagnósticos (212;218;219). La impulsividad, en la mayor parte de los estudios (213;218;220) y el ingreso en agudos aumentan este riesgo (221) que también se ve incrementado por la comorbilidad con otros diagnósticos, incluido abuso de sustancias y trastorno depresivo (188;218;219;222;223).

El riesgo de intentos aumenta en trastorno límite, donde se asocia a un mayor número de síntomas presentes y severidad de los mismos (212;216-218).

El diagnóstico de trastorno límite y trastorno depresivo se asocia a una historia más extensa de conducta suicida, en relación, según algunos autores con desesperanza y agresividad impulsiva (220). Algunos estudios, sin embargo no relacionan la presencia de trastornos de personalidad y la gravedad, letalidad o impulsividad del intento de suicidio (214;218).

1.5.1.6 Trastornos del control de los impulsos

A pesar de que la impulsividad es uno de los rasgos psicopatológicos más relacionados con las conductas suicidas, hay pocos datos sobre la asociación de esta conducta con los trastornos del control de impulsos como el trastorno explosivo intermitente, la cleptomanía, la piromanía, la ludopatía, o la bulimia nerviosa (224). En muestras clínicas de ludópatas se ha encontrado una mayor frecuencia de intentos de suicidio que en la población normal y en algunas series llega al 13,3% (225). En otros trabajos sobre el juego patológico se ha descrito la prevalencia aumentada de ideación suicida (hasta en un 90% de los ludópatas que llamaban voluntariamente a servicios de apoyo telefónico) y de antecedentes de intentos de suicidio (225;225-227), y no en balde las tasas más elevadas de suicidio en EEUU se encuentran en Las Vegas (Nevada) (228). Esta asociación entre trastornos del control de impulsos y riesgo suicida también presenta variaciones según el género. Así, se presenta hasta en un 14% de una muestra de mujeres ludópatas (en las que también se encuentra

una mayor prevalencia de conductas bulímicas), y sin embargo en los varones predominan los comportamientos temerarios y el consumo de alcohol (229). Del mismo modo, entre los cleptómanos existe una frecuencia mayor de intentos de suicidio (32%) (230) y lo mismo ocurre en pirómanos (46%) examinados en unidades forenses (231). También en la bulimia nerviosa se ha encontrado una alta tasa de intentos de suicidio impulsivos (232), que se relacionan más con la impulsividad que con la gravedad del desajuste alimentario (233). Algunos de estos pacientes presentan una disminución de la actividad serotoninérgica, lo que ha sido propuesto como un marcador de impulsividad (234).

1.5.2 Dimensiones psicopatológicas relacionadas con la conducta suicida: impulsividad, agresividad, desesperanza y ansiedad

La conducta suicida también se puede investigar desde un enfoque dimensional, es decir, en relación con aspectos psicopatológicos íntimamente ligados a la conducta como la impulsividad, agresividad, ansiedad y desesperanza, presentes en distinto grado en los trastornos ya comentados.

1.5.2.1 Impulsividad

El término impulsividad tiene distintos significados en psicopatología. Por ejemplo en neuropsicología la impulsividad se define como taquifasia y respuestas inmediatas en pruebas perceptivo-motoras, en pediatría se relaciona con atención deficitaria e inquietud motora (235), y en psiquiatría se refiere a conductas relacionadas con falta de reflexión y de planificación que tienen consecuencias potencialmente autolesivas.

Desde el punto de vista nosológico, la impulsividad es la dimensión psicopatológica característicamente alterada en los llamados trastornos del control de los impulsos, aunque también es muy importante para la comprensión de los trastornos de personalidad del cluster B y el abuso de sustancias.

Los distintos aspectos psicopatológicos que engloba el término han causado confusión en la investigación de la impulsividad en la conducta suicida. Se han utilizado instrumentos psicométricos que miden distintos fenómenos (236) denominados bajo un mismo título. A estas dificultades se suma la aplicación de distintos conceptos de impulsividad suicida según diferentes estudios que

pueden definirla como falta de planificación o premeditación (137;147), o por otro lado estudiar rasgos impulsivos de la personalidad (213;237).

Tanto el estado como el rasgo de personalidad se han relacionado con un aumento del riesgo suicida incluso en pacientes de distintos grupos de edad que no tienen ningún diagnóstico en el eje II (238-243). La investigación de la impulsividad como marcador de rasgo en relación con la conducta suicida se ha realizado fundamentalmente por dos vías: estimando la impulsividad de muestras de pacientes con intentos de suicidio, o valorando la impulsividad en pacientes con patología psiquiátrica y antecedentes de conducta suicida. La información obtenida en cada uno de estos estudios es diferente y debe ser interpretada con cuidado para extraer conclusiones científicas válidas.

Los individuos que realizan intentos de suicidio presentan mayor impulsividad que los controles sanos y que la población general (216;240;241;244). Este aumento en la impulsividad es aún más acusado para aquellos individuos que realizan varios intentos, razón por la que se ha considerado la impulsividad no sólo como factor de riesgo de suicidio sino también de su repetición (240). La impulsividad y la agresividad aumentadas en pacientes suicidas permiten diferenciar a estos pacientes de otros pacientes psiquiátricos y de controles sanos, aunque la impulsividad es más específica y caracteriza mejor a la conducta suicida que la agresividad (244;245).

Clásicamente el suicidio consumado se caracterizaba por ser planificado y el intento de suicidio por su impulsividad (246), considerando la impulsividad como factor de riesgo y de repetición de conducta suicida (247; 240).

Los estudios, sin embargo, presentan resultados controvertidos al respecto y estiman la proporción de intentos de suicidio impulsivos entre un 30% y un 80%. Esta disparidad en los resultados se atribuye a problemas metodológicos derivados de la complejidad de la conceptualización tanto del suicidio como de la impulsividad. En los análisis más recientes las frecuencias de impulsividad en tentativas suicidas se sitúan en torno al 40% (137;147;248). Baca-García *et al.* (249), en el mismo medio en el que se desarrolla este estudio, encuentran que más de la mitad de los intentos de suicidio que acuden al servicio de urgencias de un hospital general son impulsivos (55%; 95% IC, de 51% a 59%), aproximadamente la mitad de ellos presentan un nivel medio de impulsividad (28%; 95% IC, 24% a 32%), y sólo un sexto de los intentos no pueden ser

clasificados como impulsivos (17%, 95% IC, 13% a 21%). El porcentaje de intentos impulsivos se mantiene constante en diferentes poblaciones estudiadas, por lo que parece una medida consistente para la estimación de la proporción de los actos suicidas que son impulsivos.

La relación entre letalidad e impulsividad también es motivo de controversia entre expertos lo que parece deberse, una vez más a la falta de un marco teórico adecuado (137). Los estudios epidemiológicos, consideran que la impulsividad es característica de la conducta suicida de baja letalidad (246), o no objetivan relación entre la letalidad y la impulsividad (224). Otros trabajos explican la letalidad de los intentos en relación con la impulsividad según la hipótesis de la hipofunción serotoninérgica (37;250;251). Del mismo modo otros autores relacionan la impulsividad del acto con marcadores de alta letalidad en suicidio como el abuso de sustancias (137;252). Los escasos estudios clínicos acerca de esta relación no tienen resultados concluyentes (137;214;248;253-256). Tampoco existen datos concluyentes en la relación entre la firmeza del sujeto en su intención de consumar el suicidio y la seriedad del intento, por un lado, y la letalidad final del mismo, por otro (253).

Así aunque clásicamente se consideraba que los actos más impulsivos eran los menos letales (246;257;258), con estos nuevos estudios se comprueba que los actos suicidas impulsivos no corresponden únicamente al perfil teórico de baja letalidad (mujer, joven, intoxicación medicamentosa). Por el contrario las consecuencias del acto dependen mayoritariamente de la disponibilidad de medios letales en el momento de ejecutar el intento (147;248;259). En un estudio de Baca-García *et al.* (249), en una muestra de 478 intentos de suicidio, se analizó la impulsividad del intento (mediante la combinación de dos ítems del *Suicide Intent Scale* (29): preparación activa del intento y grado de premeditación) y la letalidad (según la necesidad de tratamiento médico o ingreso psiquiátrico), y se detectó una relación inversa entre ambas dimensiones. De Moore *et al.* (260), obtienen resultados parecidos aunque en su muestra de intentos de suicidio por arma de fuego encuentran más varones, con antecedentes de abuso de alcohol y personalidad antisocial o *borderline*.

1.5.2.2 Agresividad

La agresividad carece de una nosología que facilite las bases de unos instrumentos de medida claros, del mismo modo que ocurre con la impulsividad (261-263). El DSM-IV define la agresión como una “conducta intencionadamente dirigida a provocar un daño físico a otros”. En general se acepta que además del aspecto comportamental, la agresión está ligada a los impulsos y a las emociones. La agresividad humana constituye un acto determinado por múltiples factores que a menudo conlleva daños físicos o verbales hacia otros o hacia uno mismo (264). Existen distintos tipos de agresión como la predatoria, la agresividad entre machos, la provocada por el miedo, la irritativa que aparece en contextos como el dolor, la frustración o la privación, la territorial que reacciona ante la invasión del territorio propio, la agresividad maternal para defender a las crías, la agresividad sexual y la agresividad instrumental (conductas lesivas no intencionalmente agresivas orientadas a conseguir un beneficio) (265). En cualquier caso es necesario señalar la importancia adaptativa de la agresividad desde el punto de vista evolutivo, en el que ciertos niveles de agresividad mejoran la supervivencia y el éxito social (266).

Ciertos autores entienden que cuando la agresividad hacia el exterior es inhibida esta se desplaza al interior, de forma que el suicidio sería una manifestación extrema de la agresividad inhibida (30). La inhibición de las manifestaciones agresivas y las fantasías de muerte son también importantes en la valoración clínica del riesgo suicida. Las personas que cometen intentos de suicidio presentan un mayor control interno hacia las conductas ilícitas (delincuencia, criminalidad, etc.), y así en estudios epidemiológicos se ha observado una correlación inversa entre homicidios y suicidios y también se han objetivado bajas tasas de suicidio durante las guerras.

Plutchik y Van Praag presentan una hipótesis en la que la agresividad constituye el factor subyacente de la conducta suicida (251). En este modelo la conducta heteroagresiva y la suicida son el resultante vectorial de dos fuerzas contrapuestas. La dirección de la agresividad hacia el exterior o hacia uno mismo vendrá determinada por una serie de factores. El modelo de *dos estadios*, nombre que recibe la propuesta de estos autores, supone la existencia de desencadenantes de los impulsos agresivos, entre los que

aparecen las amenazas, los desafíos, los insultos, la pérdida de control y una baja percepción de la propia situación. En el estadio I el impulso agresivo puede ser amplificado a atenuado por los distintos factores que intervienen. La actuación del impulso agresivo requiere, según el modelo, un objeto al que dirigirse. La elección de objeto estará determinada por otras variables que pueden dirigir la agresión hacia uno mismo como la depresión, las situaciones estresantes, la desesperanza y otros síntomas psiquiátricos. Sin embargo la agresividad también puede dirigirse hacia los otros como la impulsividad, los problemas legales, las alteraciones menstruales y los acontecimientos vitales desfavorables recientes. Esta fase constituye el *estadio II* (251). Este modelo representa un sistema de retroalimentación homeostático de la conducta, es decir, las conductas finales tienen como objetivo una disminución en la agresividad. Estos modelos han recibido el apoyo de la hipótesis de la suplencia recíproca entre autoagresividad y heteroagresividad sin embargo otros autores las consideran manifestaciones de la agresividad distintas sólo en su dirección. Así si en la conducta suicida existe un predominio de la tendencia intrapunitiva, existe también, en mayor o menor medida, un componente extrapunitivo (30;259). Los estudios de Mann (259), validan esta hipótesis en la clínica, ya que encuentra antecedentes de conducta autodestructiva en hasta el 30% de sujetos violentos, e historia de conducta heteroagresiva en el 10-20% de los pacientes suicidas.

Existen muchos modelos dimensionales de agresividad, difíciles de sintetizar e integrar, descritos a través del análisis factorial de numerosos instrumentos de medida psicométricos (262). Una de las dimensiones más replicadas y utilizadas en la investigación en suicidio ha sido la llamada *agresividad impulsiva o irritativa* (267), que se define como una respuesta agresiva no planificada y sin control que se acompaña de sentimientos de frustración, irritabilidad, miedo y/o ira con remordimientos posteriores (261;268). La agresividad impulsiva y la premeditada se consideran entidades independientes y se encuentran en grados variables en personas normales (269).

Las dimensiones agresividad, impulsividad y hostilidad, íntimamente relacionadas en muchos casos actúan sobre el riesgo suicida también combinadas. El papel de impulsividad y hostilidad en relación con la afectividad y la conducta suicida ha sido estudiado en varios trabajos con resultados

consistentes (270;271). En concreto impulsividad y agresividad se han asociado al suicidio en pacientes esquizofrénicos y en los trastornos afectivos. Un estudio casos-contróles con 63 pacientes en cada grupo, menores de 30 años y diagnosticados de esquizofrenia demostró una asociación entre impulsividad y acting-out con riesgo de suicidio (140). En otro estudio naturalístico con 529 pacientes con trastornos afectivos, seguidos durante 14 años que cometieron suicidio consumado o intento de suicidio también se perfiló la impulsividad como el núcleo de la conducta suicida. Así, a lo largo de 12 meses la impulsividad y la falta de asertividad resultaron el mejor predictor de conducta suicida (272). Múltiples estudios han demostrado esta relación entre impulsividad y agresividad en pacientes con antecedentes de intentos de suicidio. Mann, en una muestra de 184 pacientes admitidos en unidad de psiquiatría, obtuvo altas medidas de ambas dimensiones a lo largo de la vida en los pacientes con historia de intentos (216). De manera similar, en otro trabajo con una muestra de 100 pacientes con intentos graves se ha descrito la conducta impulsiva como un excelente predictor de conducta suicida (272). También en estudios de pacientes con trastorno por estrés postraumático, comparados con otros trastornos de ansiedad se demostró en el primer grupo un mayor riesgo de suicidio al aumentar la impulsividad (273). En pacientes con trastornos afectivos se han obtenido resultados similares. Brodsky *et al* demostró en una muestra de 136 pacientes ingresados con el diagnóstico de depresión que los que habían realizado al menos un intento de suicidio presentaban niveles significativamente mayores de impulsividad y agresividad. Los mismos resultados fueron reproducidos por Placidi *et al*, esta vez en una muestra de 272 pacientes. En otro trabajo en 44 pacientes con trastorno bipolar, Oquendo *et al*. observaron un aumento de la agresividad en aquellos pacientes que habían cometido un intento de suicidio en comparación con los que no tenían estos antecedentes. En este grupo, sin embargo, la impulsividad no resultaba aumentada a lo largo de la vida (274). Por último, en el trastorno borderline de la personalidad en que es característica la impulsividad y agresividad de los intentos se han realizado diversos estudios. En una muestra de 84 pacientes borderline se evidenció que, entre aquellos que tenían antecedentes de intentos de suicidio existían mayor número de conductas impulsivas que en aquellos que nunca habían presentado suicidio (212). Soloff

et al en un estudio de pacientes diagnosticados de trastorno límite (32 pacientes), trastorno depresivo (77) o ambos (49), obtuvo que los intentos de suicidio se asociaban con el diagnóstico de trastorno límite, la desesperanza y la agresividad impulsiva (220).

Muchos individuos con diagnósticos en el eje II de trastornos del cluster B presentan también historia de intentos de suicidio así como conductas autolesivas, Sin embargo estas tres características no siempre se presentan juntas, aunque sí se solapan. Stanley *et al* compararon 23 individuos con trastorno límite . Estos autores encontraron mayores niveles de impulsividad y agresividad en los pacientes con conductas de autodaño en comparación con aquellos también diagnosticados de trastorno de la personalidad pero sin estas conductas (275). Herpetz *et al.* Estudiaron las características de las conductas autolesivas y objetivaron que el descontrol comportamental sólo estaba presente en los pacientes con conductas autolesivas de carácter impulsivo, y no en estas conductas cuando son premeditadas. Esto quiere decir que si bien la conducta autolesiva se asocia frecuentemente con impulsividad, en pacientes con trastorno límite ,que además presentan antecedentes de abuso sexual o físico, la impulsividad no es sinónimo de automutilación. En esta misma línea otras conductas de riesgo como conducción temeraria o prácticas sexuales de riesgo no significan, *per se*, impulsividad aumentada. En cualquier caso es necesaria la evaluación de la impulsividad, violencia, conductas de riesgo y conductas autolesivas para evaluar el riesgo de suicidio (276).

En adolescentes, ciertos autores diferencian tipos de suicidio en función de la agresividad e impulsividad asociada al intento. Así existiría la conducta suicida más relacionada con agresividad, asociada a depresión y anorexia nerviosa que se explicaría como “deseo de morir” y en relación con la impulsividad y trastornos de conducta el “deseo de no estar aquí” (277). Brent *et al.* (278) demostraron sobre una muestra de familiares de 58 adolescentes que la transmisión familiar de la vulnerabilidad al suicidio y la agresividad podían estar relacionadas. Existían dos grupos de pacientes, unos con conducta suicida y otro grupo control. Para los casos se comprobó una mayor agresividad y mayor número de antecedentes familiares de suicidio. Estudios recientes en adolescentes acerca de impulsividad, agresividad y conducta suicida aplicados a pacientes psiquiátricos comparados con controles parecen indicar una

asociación más importante entre suicidio e impulsividad que agresividad (279;280). Rohde *et al.* (243) estudiaron la posible influencia que el género pudiera tener sobre estos resultados y así, en una muestra de delincuentes jóvenes investigaron la relación entre la ideación suicida actual y los antecedentes de intentos de suicidio. La conducta suicida en varones estaba relacionada con la depresión y los rasgos antisociales y, para el sexo femenino se asociaban con la impulsividad y la inestabilidad emocional. Otro estudio de 8 años de seguimiento en adolescentes tardíos no encuentra relación entre agresividad e ideación suicida o intentos de suicidio (281).

1.5.2.3 Ansiedad

Los resultados de la investigación clínica en relación con ansiedad y conducta suicida son controvertidos, seguramente como consecuencia de la confusión en las medidas de ansiedad síntoma o trastornos de ansiedad.

Según ciertos autores la ansiedad patológica desempeña un papel importante en la conducta suicida por sí misma y como síntoma asociado (74;247;282;283), y aumenta el riesgo de suicidio en trastornos psiquiátricos de forma inminente y a lo largo de la vida (181). Es decir, la ansiedad por sí misma incrementa el riesgo de suicidio sin la necesidad de que exista un trastorno de ansiedad como tal.

Según el modelo de suicidio hipotetizado por Fawcett y Rosenblate descrito anteriormente, la ansiedad es un factor clave en la etiología de las conductas suicidas, ya que interviene en la vía de los factores agudos que desencadenarían el acto suicida, y también en los factores de riesgo considerados crónicos (283). El suicidio surge desde la desesperanza y desolación, con un fuerte deseo de escapar. La desesperanza es considerada una dimensión cercana a la depresión mientras que la desolación se asocia a la ansiedad. Estas dos condiciones, aunque no suficientes, sí son necesarias en diverso grado para la génesis de la conducta suicida. Se describen de este modo dos vías psicopatológicas, que además se diferencian bioquímicamente. En primer lugar una vía aguda o de estado, asociada al eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, que se expresa como agitación y ansiedad y está asociada a una alta secreción cerebral de hormonas corticotropas y por otro lado una vía crónica, relacionada con el sistema serotoninérgico, que se

entiende como rasgo y sería responsable de la impulsividad de la conducta suicida (283).

Una forma de estudiar la ansiedad en relación con el suicidio es la medida de esta dimensión psicopatológica en el momento agudo (a los pocos días de que ocurra). En estas investigaciones se ha asociado la ansiedad como síntoma con el riesgo agudo de suicidio (284).

En numerosos estudios se ha comprobado el aumento de la ansiedad en la conducta suicida. Conner *et al.* En una cohorte con 46 casos-contróles midió distintas dimensiones psicológicas para estudiar la vulnerabilidad al suicidio. En este trabajo se concluye que la ansiedad es uno de los cinco constructos básicos y consistentemente asociados al suicidio (270). En una revisión de Busch *et al* de 76 pacientes que murieron por suicidio al llegar al hospital o inmediatamente después del alta, el 76% de los pacientes presentaban ansiedad severa o extrema y/o agitación (285). Fawcett *et al.* También encontraron en una muestra de 795 pacientes síntomas de ansiedad física severa y ataques de pánico en relación con la conducta suicida. En estos estudios la ansiedad aparecía como rumiaciones ansiosas, ataques de pánico o agitación, siempre en el rango de severidad.

En cuanto a la influencia de la ansiedad en el riesgo de suicidio los resultados son, sin embargo menos concluyentes. Mientras que Hall *et al.* (254) al estudiar 100 pacientes que habían realizado un intento severo de suicidio encontraron entre los factores asociados ansiedad importante y ataques de pánico, Placidi *et al.*(198) en 272 pacientes con algún episodio depresivo, objetivaron mayor ansiedad y ataques de pánico en aquellos que no contaban con antecedentes de suicidio en el pasado y concluyeron que el trastorno de pánico comórbido no aumenta el riesgo suicida en los pacientes deprimidos.

Otros estudios con pacientes con crisis de pánico registraron altas tasas de ideas agresivas y suicidas durante las crisis de pánico, así como una alta correlación impulsividad y agresividad (286). Del mismo modo, estudios en adolescentes ingresados con antecedentes de intentos de suicidio han demostrado que la elevada ansiedad y la agresividad aumenta el riesgo de la conducta suicida se repita (287). Un reciente estudio en población infantil y adolescentes ha identificado la ansiedad como un factor de riesgo independiente para los intentos de suicidio (207).

Como conclusión aunque la relación entre ansiedad e intentos de suicidio no está aún suficientemente clara y de momento las medidas psicométricas específicas de ansiedad no han resultado factores predictores de suicidio (83) todos los datos sugieren que la ansiedad severa podría incrementar el riesgo de suicidio, al menos en algún subgrupo de pacientes. En concreto en la evaluación de los síntomas físicos de ansiedad sería esencial en la valoración del riesgo de suicidio por su sencillo abordaje terapéutico.

1.5.3 Otros marcadores clínicos de riesgo: desesperanza e intentos previos

1.5.3.1 Desesperanza

La desesperanza constituye un factor de riesgo para la conducta suicida, independientemente del diagnóstico psiquiátrico (270).

La asociación entre desesperanza y conducta suicida se señaló por primera vez en los trabajos de Minkoff *et al.* en 1973 (288). En esta línea de investigación de la desesperanza como una dimensión psicopatológica diferente, los distintos estudios la encontraron como factor de riesgo y factor predictor de los intentos de suicidio (289-292).

Al contrario de lo que pudiera parecer en un primer momento, la desesperanza aguda, en el momento del acto suicida no es la más importante a la hora de valorar el riesgo. Young *et al.* (293) definieron la desesperanza basal correspondiente al estado de eutimia y la *sensibilidad*, como un incremento de desesperanza relacionado con la severidad de la depresión. Estudiando estas variables en una muestra de 316 sujetos, concluyeron que tanto el nivel basal de desesperanza como la sensibilidad son rasgos estables que no se relacionan entre sí, sino que lo hacen con ciertos factores clínicos y demográficos. Concluyeron, también, que el nivel basal de desesperanza (y no la sensibilidad o el incremento de desesperanza durante el episodio), era la variable que mostraba un mayor poder predictor de un futuro intento de suicidio.

Trabajos más recientes confirman estos resultados, y relacionan la desesperanza con los intentos de suicidio de mayor gravedad (169;220;256;294) y con los más premeditados (242;295). De este modo la desesperanza junto con el ánimo depresivo, los sentimientos de culpabilidad, la pérdida de la ilusión y la baja autoestima, constituyen los principales factores

predictores de intentos de suicidio (219;296-299). En esta línea se ha utilizado la escala de desesperanza de Beck por su valor predictivo de conducta suicida en la que ha mostrado una elevada sensibilidad (puntuaciones en desesperanza iguales o superiores a 8 identificaron el 90% de los suicidas potenciales) a cambio de una pobre especificidad (300).

Aunque la desesperanza funcione como factor de riesgo de suicidio de forma independiente, su influencia se potencia con el diagnóstico asociado. La excepción la constituiría el alcoholismo crónico, donde la desesperanza no parece tener este papel (122;301). También la desesperanza al final del tratamiento es más frecuente en los pacientes que mueren por suicidio, que también suelen finalizar antes el procedimiento terapéutico (302). Los niveles de desesperanza también son mayores en pacientes que presentan antecedentes de suicidio respecto a los que carecen de ellos (219;254;303). Además la desesperanza no sólo aumenta el riesgo de suicidio sino que también se relaciona con la seriedad de la ideación y del intento así como la letalidad (220).

En resumen la desesperanza constituye un factor de riesgo de suicidio y de intentos de suicidio así como un potenciador de la intencionalidad, la reincidencia y la letalidad del acto suicida. Esta relación entre suicidalidad y desesperanza se comprueba en los distintos trastornos mentales excepto en el alcoholismo.

1.5.3.2 Intentos previos

Los intentos de suicidio en el pasado constituyen uno de los más importantes factores de riesgo de futuros intentos (304;305) así como de suicidio consumado (83;109;120;306-310). Después de un intento de suicidio aparece un aumento de la mortalidad por causas naturales o violentas (311;312). El aumento del riesgo a un 38% aparece independientemente del método y es mayor al riesgo de suicidio asociado a cualquier trastorno mental (120).

Distintos estudios (45;313) establecen que la tasa de intentos de suicidio se relaciona en una proporción de 10/1 con respecto a los suicidios consumados, y el 50-80% de los suicidios consumados realizaron intentos con anterioridad (58;314;315). Por este motivo algunos autores (45) denuncian que los intentos de suicidio, en muchas ocasiones, no son valorados por los médicos como un

factor de riesgo suicida, sobre todo cuando es muy evidente su carácter instrumental ya que el seguimiento de esta población revela que casi un 50% repite la tentativa, presentando un mayor riesgo en el curso del primer año posttentativa, y con el resultado de suicidio consumado en el 10-15% de los casos. También el riesgo es mayor en los suicidios abortados (18;316) y cuando los intentos son repetidos (120;311;312;317;318;319;319).

También el género influye en el aumento del riesgo de suicidio tras un intento, de forma que en los varones supone un incremento de unas 2-4 veces más que en las mujeres (320). Además la seriedad de los intentos se asocia a mayor riesgo de un eventual suicidio consumado, sobre todo si aumenta la intencionalidad, la letalidad y los daños físicos (317;321)

Un estudio británico sobre suicidios consumados en menores de 25 años halló antecedentes de tentativas previas en el 44.8% de la muestra, de los que el 80% acontecieron en el año previo. Casi la mitad de este subgrupo de reintentos contaban con múltiples intentos previos, y únicamente el 22.4% se encontraban en seguimiento psiquiátrico. Según ciertos estudios (3;315), una tentativa de suicidio aumenta en un 32% el riesgo de una tentativa posterior, y el riesgo de suicidio para estos casos es 100 veces superior al de la población general, con una mínima disminución del riesgo si un intento ha supuesto un gran riesgo vital. Así, según numerosos trabajos los intentos de suicidio previos pueden considerarse un predictor de riesgo elevado de suicidio consumado (45;56;315;322).

1.5.4 Conclusiones

Se han identificado distintos factores clínicos muy relevantes en la valoración del riesgo suicida. Según la literatura disponible el riesgo de conducta suicida aumenta con el padecimiento de una enfermedad mental pero también en relación con ciertas dimensiones psicopatológicas, sobre todo ansiedad, impulsividad y agresividad.

La depresión ha sido considerada como el trastorno psiquiátrico con mayor riesgo suicida en todas las edades, tanto en suicidios consumados como en intentos de suicidio e ideación suicida. Además otros trastornos mentales como el alcoholismo, el trastorno límite de la personalidad, la esquizofrenia, los trastornos de ansiedad y los trastornos del control de impulsos presentan

también un aumento en el riesgo de suicidio. Estas patologías aumentan la posibilidad de que exista conducta suicida de forma individual pero también combinada.

En la actualidad se considera que la ansiedad, la impulsividad y la agresividad son dimensiones que permiten diferenciar a pacientes suicidas de otros pacientes psiquiátricos y de controles sanos. Han surgido así modelos etiológicos como el de Fawcett, y numerosas investigaciones en torno al papel de estas variables en la patogénesis del suicidio.

Otros marcadores clínicos como la desesperanza y los intentos de suicidio previos han sido también estudiados en profundidad y reconocidos como factores de riesgo y de repetición de la conducta suicida. Por último los suicidios frustrados o abortados y otras formas de suicidalidad pasiva propuestas por algunos autores, podrían facilitar la detección de los pacientes en riesgo.

1.6 Marcadores Biológicos

En los últimos años se ha emprendido, desde el éxito de la psiquiatría biológica, una búsqueda activa de marcadores biológicos, con la intención de poder predecir, y así prevenir, comprender y tratar la conducta suicida.

Las primeras publicaciones al respecto, de Bunney y Fawcett, Asberg, o Van Praag (323;324), abrieron una línea de investigación fructífera y que se encuentra en auge en la actualidad. La investigación biológica del suicidio pretende salvar las limitaciones de los factores de riesgo clínicos y psicosociales que poseen una alta sensibilidad (52;325;326) y así pueden definir el riesgo teórico de que un paciente cometa un suicidio, pero tienen una baja especificidad con escaso poder predictivo, y por tanto no son útiles para identificar qué pacientes realizarán la conducta (327;328). Este es el motivo del enorme esfuerzo empleado en la búsqueda de marcadores biológicos y modelos que expliquen la combinación de los factores clínicos, psicosociales, genéticos y biológicos (327) en la conducta suicida.

La investigación biológica en suicidio comenzó a partir del estudio de la depresión, tras la observación de este trastorno como el principal factor de riesgo clínico para el suicidio (60;329). Así muchos datos disponibles sobre la biología del suicidio proceden de muestras de pacientes deprimidos. El primer

marcador biológico que estudiaron Bunney y Fawcett en relación con el suicidio fue la concentración de 17-hidroxicorticoesteroides en orina (323). Posteriormente los estudios se centraron en los sistemas monoaminérgicos cerebrales (serotonina, dopamina, adrenalina y noradrenalina), el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo (325).

En el caso de las tentativas de suicidio, las líneas de investigación biológica se han orientado hacia la impulsividad (330;331), y los datos más consistentes se relacionan con una hipofunción serotoninérgica, que se llega a considerar un marcador de rasgo en intentos impulsivos (40;332).

La fisiopatología de la conducta suicida podía explicarse exclusivamente como combinación de los sistemas monoaminérgicos cerebrales y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal influenciados por otros sistemas neuroreguladores (333), pero en la actualidad, la mayoría de los autores considera que la hipótesis puramente biológica es demasiado simplista y defienden la comprensión y el estudio del suicidio a través de variables tanto clínicas como biológicas (328).

1.6.1 Monoaminas y suicidio

El estudio biológico del suicidio se ha basado en las principales patologías que presentan la mayor parte de los pacientes que realizan estas conductas, fundamentalmente trastornos afectivos y ansiedad. Así la “hipótesis monoaminérgica de la depresión”, que involucra a varios neurotransmisores, sobre todo serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), ha dirigido la investigación biológica del suicidio hacia alguna alteración de estos sistemas (334;335;336).

1.6.1.1 Sistema serotoninérgico

El sistema serotoninérgico se ha perfilado como el sistema neurotransmisor más importante en la investigación biológica de la conducta suicida. Ha sido el neurotransmisor más estudiado y el más consistente, tanto por su participación en la génesis de los trastornos de ansiedad y afectivos como por su papel en la patología de la impulsividad.

1.6.1.1.1 Estudios cerebrales postmortem en suicidios consumados

Numerosos estudios han objetivado una disminución de las concentraciones de 5-HT o bien de su principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el área romboencefálica al estudiar pacientes con depresión que habían fallecido por suicidio(337-339)(

Tabla 5) comparándolos con pacientes fallecidos por otras causas(340). Hallazgos similares se han medido en otras zonas del sistema nervioso central como cerebro-tronco cerebral (337-339;341-343), en el hipotálamo (339) y en el núcleo *accumbens* (344) . En otras regiones cerebrales los resultados no son concluyentes y se han descrito tanto disminuciones (344), como falta de modificaciones (324;339;342;344-351) en las concentraciones de 5-HT y/o de 5-HIAA.

1.6.1.1.2 Estudios autorradiográficos mediante técnicas de fijación de radioligandos

Los estudios de fijación de ligandos radioopacos a receptores serotoninérgicos pretenden medir el lugar de recaptación de la serotonina y determinar el número y afinidad de receptores en el cerebro de los pacientes con conducta suicida. Respecto a la fijación de 3H-imipramina en pacientes suicidas, se observó una disminución del lugar de recaptación en distintos estudios en el córtex prefrontal (267;346;352-355), el hipotálamo (356), la región cortical y *claustrum* (357) y el hipocampo (353;357;358) (tabla 5). Otros autores, sin embargo, han hallado un aumento de fijación (354;357) o no han hallado modificaciones (340;359;360). Estudios más recientes, no han encontrado diferencias utilizando Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en vez de tricíclicos (forma tritiada del ISRS paroxetina, y el 3 H-citalopram).

La fijación de radioligandos (340) también se ha utilizado para determinar el número y afinidad de los receptores de 5-HT en el cerebro de los suicidas, ya que no es tan susceptible a los efectos del intervalo *postmortem* (361). Ciertos estudios de medida de los receptores post-sinápticos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en suicidas con depresión han hallado una disminución de los mismos en el hipocampo (249;362;363), y un aumento en córtex frontal (362;364) y amígdala (355;360) (tabla 5), lo que se explica como una disminución de actividad serotoninérgica presináptica con una compensación postsináptica (aumento del número de receptores 5HT₂)(355;365).

De momento los resultados de estos estudios no son concluyentes y plantean la dificultad adicional de que medidas realizadas con distintos ligandos no son comparables (340).

Tabla 5. Función serotoninérgica en suicidios consumados

Tipo de estudio	Resultado	Autores
Estudio cerebral postmortem	Disminución de 5-HT/5-HIAA en el cerebro, el tronco-encéfalo, el hipotálamo y el núcleo accumbens	Shaw <i>et al.</i> 1967, Bourne <i>et al.</i> 1968, Pare <i>et al.</i> 1969, Beskow <i>et al.</i> 1976, Lloyd <i>et al.</i> 1974, Korpi <i>et al.</i> 1986
Estudios autorradiográficos con 3H-Imipramina	Reducción de la fijación en el córtex prefrontal, el hipotálamo, el hipocampo y el claustrum	Stanley <i>et al.</i> 1982, Meyerson <i>et al.</i> 1982, Perry <i>et al.</i> 1983, Crow <i>et al.</i> 1984, Paul <i>et al.</i> 1984, Mann <i>et al.</i> 1986, Gross-Isseroff <i>et al.</i> 1989, Rosel <i>et al.</i> 1997
Estudio receptores 5-HT _{1A} y 5-HT _{2A}	Disminución en el hipocampo y aumento en la corteza frontal y amígdala	Mann <i>et al.</i> 1986, Arora <i>et al.</i> 1989, Arango <i>et al.</i> 1990 y 1995, Matsubara <i>et al.</i> 1991, Rosel <i>et al.</i> 2000

1.6.1.1.3 Determinaciones en líquido cefalorraquídeo (LCR)

El descenso del metabolito 5-HIAA (366) en líquido cefalorraquídeo se ha relacionado en población general y pacientes psiquiátricos con un aumento en el riesgo de intento de suicidio (40;341;367-369) y suicidio consumado (368;370-372). Tras estudios de seguimiento se ha propuesto el 5-HIAA como un factor predictor de riesgo de repetición de la conducta suicida en depresión (341;373;374) al obtenerse resultados que relacionan los bajos niveles del metabolito y la recurrencia de suicidio (368;375) en pacientes con este trastorno. Estos mismos resultados se han obtenido para la conducta suicida, independientemente del trastorno afectivo (376;377). La gran cantidad de literatura que demuestra esta relación inversa entre 5-HIAA y tendencia suicida (332;371;378-384), hace que este metabolito se proponga como marcador de riesgo para la predicción de la conducta suicida (tabla 6).

Tabla 6. Niveles de 5-HIA en LCR. Adaptado de Asberg *et al.* (385)

Autor, año	Valoración del suicidio	Resultado
Asberg <i>et al.</i> , 1976	Intentos y suicidios	▼ 5-Hidroxiindolacético
Brown <i>et al.</i> , 1979	Antecedentes de intentos	▼ 5-Hidroxiindolacético ▲ MHPG
Agren, 1980	SADS	Correlación negativa entre 5-HIA y MHPG
Träskman <i>et al.</i> , 1981	Intentos recientes y suicidios	▼ 5-Hidroxiindolacético ▼ HVA en deprimidos
Leckman <i>et al.</i> , 1981	Escala de enfermería de suicidio	Correlación negativa 5-HIA
Brown <i>et al.</i> , 1982	Antecedentes de intentos	▼ 5-Hidroxiindolacético
Van Praag, 1982	Intentos recientes	▼ 5-Hidroxiindolacético
Palanappian <i>et al.</i> , 1983	Ítem de suicidio HAMS	Correlación negativa entre 5-HIA y MHPG
Agren, 1983	SADS	Correlación negativa entre 5-HIA y MHPG
Roy-Byrne <i>et al.</i> , 1983	Antecedentes de intentos	◆ 5-HIAA
Van Praag, 1983	Intentos recientes	▼ 5-Hidroxiindolacético
Banki <i>et al.</i> , 1984	Intentos recientes	Correlación negativa 5-HIA
Ninan <i>et al.</i> , 1984	Antecedentes de intentos	▼ 5-Hidroxiindolacético
López-Ibor <i>et al.</i> , 1985	Intento e ideación suicida	▼ 5-Hidroxiindolacético
Roy <i>et al.</i> , 1986	Antecedentes de intentos	▼ 5-Hidroxiindolacético ▼ HVA
Walenzik <i>et al.</i> , 2000	Suicidio consumado	▼ 5-Hidroxiindolacético
Lidberg <i>et al.</i> , 2000	Antecedentes de intentos	▼ 5-Hidroxiindolacético

1.6.1.1.4 Tests neuroendocrinos de tipo serotoninérgico

Distintos test neuroendocrinos han sido aplicados en poblaciones de suicidas (ver Tabla 1 (17) y Tabla 7).

La administración de 5-hidroxitriptófano (precursor de serotonina) a los pacientes depresivos con intentos de suicidio demostró la existencia de una mayor respuesta al cortisol en este grupo de pacientes respecto a los que tenían solo ideación (386), así como una respuesta aplanada de cortisol (y diferencias en las variaciones de temperatura) en la administración de

flesinoxano en un grupo de deprimidos con antecedentes de intentos de suicidio (387).

El test de respuesta de la prolactina a la fenfluramina se considera un marcador selectivo de la sensibilidad del receptor serotoninérgico y ha sido ampliamente utilizado en el estudio de la depresión y en la conducta suicida (332;388-392). Existe una reducción en la respuesta de prolactina a la fenfluramina en conducta suicida, trastornos *borderline* de la personalidad y pacientes agresivos, además este índice se correlaciona positivamente con los niveles de 5-HIAA en LCR (332;390;393). Esta diferencia también está presente entre los intentos de alta y baja letalidad (394).

Tabla 7. Intentos de suicidio y serotonina: test neuroendocrinos

Resultado estudio	Autores
Aumento de la respuesta de cortisol a la administración de 5-hidroxitriptófano	Meltzer <i>et al.</i> , 1984
Aplanamiento en la respuesta de prolactina al test de fenfluramina	Siever <i>et al</i> 1984, Coccaro <i>et al</i> 1989, DeMeo <i>et al.</i> 1989, López-Ibor <i>et al.</i> 1990, Mann <i>et al.</i> 1992, Correa <i>et al.</i> 2000

1.6.1.2 Sistema dopaminérgico y suicidio

Los estudios sobre dopamina y suicidio, de forma análoga a lo sucedido para la serotonina, han medido los niveles de dopamina en LCR a través de su principal metabolito, el ácido homovanílico (HVA), (Tabla 8).

Distintos estudios (97;368;370;395;396) han hallado niveles más bajos de HVA en el LCR de pacientes depresivos con antecedentes de tentativas de suicidio que además se correlacionaban con los niveles de 5-HIAA (97;370;397;398). Incluso autores como Montgomery (97) y Agren (395) proponen los bajos niveles de HVA en LCR como un índice más fiable de conducta suicida que las tasas bajas de 5-HIAA (341;399). Sin embargo los hallazgos son controvertidos y otros estudios no encuentran diferencias (342;346;350;400), o describen aumentos en sus niveles al comparar probandos y controles (349;401).

También las medidas de dopamina y HVA en los cerebros *postmortem* de suicidas son discordantes. No se han encontrado diferencias entre las concentraciones de DA de grupos control, comparadas con fallecidos por

suicidio con un diagnóstico previo claro de depresión o alcoholismo (402) ni tampoco en grupos heterogéneos de suicidas (338;342;350;403).

La importancia de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia ha monopolizado la investigación de los receptores de DA en el cerebro humano post mortem para esta patología. Así en el estudio de pacientes esquizofrénicos fallecidos por suicidio la densidad de receptores D2 resultó aumentada (Tabla 8) en el núcleo caudado (y no en la corteza cerebral) (404-406), aunque los resultados parecen indicar que las diferencias estarían en relación con la esquizofrenia más que con la conducta suicida(404;406).Según estos resultados no se puede afirmar que exista una implicación clara del sistema dopaminérgico en el suicidio (407).

La respuesta de la GH a los tests de estimulación de apomorfina, un agonista dopaminérgico(Tabla 8), se encontró aplanada en pacientes deprimidos con intentos de suicidio en varios estudios lo que sugiere que este test podría funcionar como un marcador biológico de conducta suicida en pacientes depresivos (399;408).

Tabla 8. Conducta suicida y dopamina

Tipo de estudio	Resultado	Autores
Niveles de HVA en LCR	Menores en pacientes depresivos con intentos de suicidio	Agren 1980 y 1983, Traskman <i>et al</i> 1981, Montgomery <i>et al</i> 1982, Roy <i>et al</i> 1998
Estudio cerebral postmortem	Aumento de receptores D2 en suicidas	Ruiz <i>et al</i> 1992, Murray <i>et al</i> 1995, Sumiyoshi <i>et al</i> 1995
Test de la apomorfina	Aplanamiento de la respuesta de GH en intentos de suicidio	Pichot <i>et al</i> 1992, González-Moreno <i>et al</i> 1995

1.6.1.3 Sistema noradrenérgico y suicidio

Los resultados para la noradrenalina (NA) en suicidio son, en general poco concluyentes a pesar de los numerosos estudios realizados.

Algunos estudios postmortem, en víctimas de suicidio mostraron una disminución en el número de neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus* (409).

En la investigación de los metabolitos de la noradrenalina como el 3-metoxi-4-hidroxi fenilglicol (MHPG) en LCR (325) los resultados son discordantes. Ciertos trabajos señalan la existencia de una hipofunción noradrenérgica, es decir, niveles bajos de MHPG en LCR (Tabla 9) y bajo ratio noradrenalina/adrenalina urinario (NA/A) (341;370;395;410;411). Pero otras investigaciones más recientes obtienen tasas urinarias de MHPG significativamente mayores en grupos de intentos de suicidio (con y sin psicopatología) (371;375;399;412).

Varios autores cuestionan la asociación de conductas parasuicidas y alteración de estos metabolitos (382;413). Los estudios postmortem de suicidas no han demostrado cambios significativos en la noradrenalina (324) en el cerebro de suicidas (338;342;343;350;414;415) ni se han descrito variaciones en las concentraciones de los metabolitos de NA, 3-metoxi-4-hidroxifenil etilenglicol (MHPG) (346;401) y 3,4-dihidroxifenilglicol (DHPG/DOPEG) (401;403). Sin embargo otros estudios sí han observado un aumento en la unión a receptores β -adrenérgicos, α -adrenérgicos así como un aumento de los niveles de noradrenalina en el encéfalo de suicidas (Tabla 9). Estos resultados que indican un aumento de la NA pueden ser contemplados como respuesta al estrés previa al suicidio (37). En un grupo de pacientes diagnosticados de depresión y fallecidos por suicidio tampoco se encontraron variaciones en la concentración de NA (414) ni en la de MHPG (346). En la medida de los adrenoceptores α_1 , los resultados siguen siendo no concluyentes (407) y lo mismo ocurre en numerosos estudios de los adrenoceptores α_2 en el cerebro *postmortem* de suicidas. En general, los estudios que han utilizado como radioligando fármacos agonistas concluían un aumento de la densidad de los adrenoceptores α_2 en el tejido cerebral (415-421). Mientras que la utilización de antagonistas no ha sido capaz de encontrar diferencias significativas (415;419;420). Esto puede deberse a que agonistas y antagonistas identifiquen distintos estados conformacionales del receptor adrenal α_2 (422). Los múltiples estudios de los adrenoceptores β en el cerebro postmortem de víctimas de suicidio obtienen también resultados heterogéneos, es decir, aumentos (355;418;423;424), ausencia de diferencias (346;354;425;426) e incluso descensos (421;427) en el número de adrenoceptores α .

La hipótesis que sostiene la investigación en receptores de imidazolininas, sobre todo al subtipo I2, y suicidio (428;429) se sustenta en la idea de que un déficit de las sustancias endógenas que actúan sobre los receptores para imidazolininas podría contribuir en la disminución de la liberación de serotonina y NA en diferentes regiones cerebrales de los pacientes deprimidos (430). Sin embargo los resultados han sido contradictorios (407).

Con el test de respuesta de la GH a la clonidina (Tabla 9) que mide la actividad del sistema noradrenérgico (388), existe una respuesta aplanada en pacientes depresivos con intentos autolíticos previos (399;431).

Un estudio reciente (432) que utilizó anticuerpos contra la enzima tirosina-hidroxilasa y técnicas inmunohistoquímicas y computarizadas para calcular la densidad de la enzima en varias áreas cerebrales, demostró que la concentración de tirosina-hidroxilasa estaba descendida en el *locus coeruleus* de víctimas de suicidio.

Tabla 9. Conducta suicida y noradrenalina

Tipo de estudio	Resultado	Autores
Niveles de MHPG en LCR	Menores en intentos de suicidio	Agreen 1980, Ostroff <i>et al</i> 1982, Secunda <i>et al</i> 1986
Estudio cerebral postmortem	Aumento de receptores α_2 en suicidio Menor número de neuronas NA en locus coeruleus de suicidas	Meana <i>et al</i> 1987 y 1992, Arango <i>et al</i> 1993, Ordway <i>et al</i> 1994, González <i>et al</i> 1994, De-Paermentier <i>et al</i> 1997, Callado <i>et al</i> 1998 Arango <i>et al</i> 1996
Test de la clonidina	Respuesta aplanada de GH en intentos de suicidio	Pichot <i>et al</i> 1994, González-Moreno <i>et al</i> 1995

1.6.1.4 GABA y conducta suicida

A pesar de que la ansiedad es un componente de indudable relevancia en la conducta suicida (109), pocos estudios han medido la relación entre el sistema gabaérgico y el suicidio. El primer trabajo que relaciona ambas variables se realizó en 1987 (433) y describe aumento de receptores BZD tipo I en el

hipocampo de víctimas de suicidios violentos. En un trabajo posterior del mismo grupo se señala una posible relación entre el complejo receptor GABA/BZD y los comportamientos impulsivos/agresivos de los sujetos. Los distintos estudios señalan un aumento de receptores en suicidas con depresión en determinadas áreas cerebrales, posiblemente no sólo en el córtex frontal. Además, estas alteraciones se producen exclusivamente en el complejo receptor GABAA (434).

Varios autores han encontrado también un aumento de los receptores BDZ en pacientes esquizofrénicos víctimas de suicidio (435).

Pandey *et al* (435), encuentra un aumento del número de receptores de BZD en el córtex frontal de pacientes que habían fallecido por suicidio, especialmente con métodos violentos. Estas investigaciones concluyen que existe relación entre la conducta suicida violenta y defectos en la función GABAérgica mediada por los receptores GABAA del córtex frontal, y probablemente de más regiones, como se pone de manifiesto en estudios postmortem de pacientes diagnosticados de depresión y esquizofrénicos.

1.6.2 Hormonas, metabolismo y suicidio

Los primeros estudios en la investigación biológica del suicidio se orientaban, precisamente, en la búsqueda de la relación entre los factores hormonales y la conducta suicida (323).

1.6.2.1 Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y suicidio

Se considera que en los pacientes con intentos de suicidio y suicidio consumado existen alteraciones de la respuesta al estrés, más concretamente una hiperactivación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Tabla 10).

En las situaciones de *arousal* aumentado, por motivos físicos o psíquicos existe un exceso de liberación de cortisol que se mide por la excreción urinaria 17-hidroxycorticoesteroides y cortisol libre (388). Bunney y Fawcett (323) midieron la excreción urinaria de cortisol en conducta parasuicida y encontraron unos niveles exageradamente elevados de metabolitos de cortisol antes del acto suicida por lo que propusieron esta prueba como test diagnóstico para el riesgo autolítico. Otros autores han replicado estas determinaciones (410;436;437) y Bunney *et al.* (438), unos años más tarde, confirmaron estos resultados con

una muestra mayor y propusieron la determinación de cortisol como marcador de riesgo de la conducta suicida.

Para distinguir los intentos violentos de los no violentos combinaron las medidas de cortisol urinario/24 horas con el ratio urinario NA/A (385). Otros autores obtienen resultados contrarios (439;440) y critican la metodología de los estudios anteriores por el pequeño tamaño de las muestras y el no haber tenido en cuenta el impacto de la ansiedad sobre la hipersecreción de cortisol (388).

Krieger (441) demostró en los pacientes suicidas niveles matutinos de cortisol plasmático superiores a los normales, y replicó este hallazgo más tarde, en otros estudios (441). Su hipótesis se basa en la existencia de una alteración hipotalámica con niveles basales incrementados de cortisol. Estos niveles se podrían utilizar como marcador de estado en algunas personas, que se presentan más vulnerables al estrés ambiental y ante acontecimientos adversos. López-Ibor *et al.* (390) estudiaron la respuesta de cortisol a la defenfluramina, un agonista serotoninérgico, en una muestra suicidas con antecedentes de intentos de suicidio o de conductas impulsivas. Este grupo comparado con otro control mostró niveles superiores de cortisol basal.

Estos resultados han sido validados para ambos sexos, en un reciente estudio (412) aunque otros autores no han replicado estos resultados (440;442;443). Meltzer *et al.* (386) demostraron que la administración de 5-hidroxitriptófano, que incrementa significativamente los niveles plasmáticos de cortisol, también aumenta la severidad de la sintomatología depresiva evaluada con el SADS-C (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change*) y esta respuesta es mayor en los pacientes afectivos con intentos autolíticos que en los pacientes no suicidas o que sólo tenían ideación suicida. Incluso Platman *et al.* (436) confirmaron en una paciente un ascenso de los niveles de cortisol antes del intento, y un posterior descenso de los mismos tras la tentativa. Sin embargo, existen varios estudios que no validan estos resultados (440;442-446).

Arato (1988) observa un incremento de CRF en LCR de pacientes suicidas con depresión, con una disminución de la densidad de los receptores CRF en córtex frontal, posiblemente por mecanismos de regulación a la baja de los sitios de *binding* de la CRF inducidos por la hipersecreción de la misma

(341). Sin embargo las técnicas de medida de cortisol en LCR no suelen ser muy útiles porque son invasivas y no aportan datos nuevos ya que reflejan los niveles plasmáticos.

El test de supresión de dexametasona presenta una supresión disminuida de la liberación de cortisol tras la administración de dexametasona oral para los pacientes con depresión grave (447) y otros trastornos psiquiátricos. Además este resultado es más frecuente en pacientes depresivos ingresados por un intento autolítico (448) aunque, dada su baja especificidad el test no serviría para identificar pacientes suicidas que pudieran beneficiarse del tratamiento con antidepresivos (449). Ciertos estudios (450) refieren una respuesta anormal en el test en el 80% de una muestra de suicidas, independientemente del diagnóstico psiquiátrico y en adolescentes (451) y son muchos los trabajos que relacionan respuesta anómala al test y conducta suicida (369;447;451;452). Sin embargo existen otros estudios que obtienen resultados contradictorios (146;411;453;443;454;455).

En resumen, según los datos disponibles hay pruebas de que en los pacientes con conducta suicida existe un aumento de la concentración de cortisol en orina, plasma y líquido cefalorraquídeo, así como una disminución de la supresión de cortisol tras administrar dexametasona y también alteraciones en su ritmo circadiano. Sin embargo la idea predominante es que estos hallazgos se relacionan más con el estrés o el diagnóstico de depresión que con la conducta suicida en sí misma (328), por lo cual su valor predictivo en el suicidio parece dudoso (388).

Tabla 10. Conducta suicida y eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

Tipo de estudio	Resultado	Autores
Niveles de cortisolemia	Mayores en pacientes con tentativas de suicidio	Krieger 1970, López-Ibor <i>et al.</i> 1990, Tripodanakis <i>et al.</i> 2000
Excreción urinaria de 17-hidrocorticosteroides y cortisol libre	Mayor en pacientes con antecedentes de conducta suicida	Bunney <i>et al.</i> 1969, Platman <i>et al.</i> 1971, Ostroff <i>et al.</i> 1982, Martin <i>et al.</i> 1997, Van Heeringen <i>et al.</i> 2000
Test de supresión de dexametasona	Respuestas anómalas en intentos de suicidio	Carroll <i>et al.</i> 1981, Coryell <i>et al.</i> 1981, Targum <i>et al.</i> 1983, Banki <i>et al.</i> 1984 y 1985, Robins <i>et al.</i> 1985

1.6.2.2 Eje hipotálamo-hipofosario-tiroideo y suicidio

Una vez más, los estudios acerca de las alteraciones del eje HT-HF-tiroideo y la conducta suicida obtienen resultados paradójicos (tabla 11). Ciertos autores han relacionado una respuesta aplanada de TSH, en el test de estimulación con TRH, con una mayor incidencia de intentos de suicidio y de suicidios consumados (456;456-459). Incluso Ros considera este test como marcador de rasgo de la conducta suicida violenta (388). Kjellman (460) y Corrigan (457) replican estos resultados, pero Banki *et al* (369) y Korner (461) obtienen resultados diferentes e incluso Banki (369) objetiva una mayor respuesta de la TSH a la TRH en pacientes suicidas. Agren (462) encuentra que la TSH plasmática basal se correlaciona de manera no uniforme con diferentes items de suicidio del SADS. Ante estos resultados algunos autores (52) consideran que todos los hallazgos anteriores probablemente no son específicos de la conducta suicida.

Se ha investigado también acerca del papel de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) en la conducta suicida, con resultados poco satisfactorio. Rich (52) encuentra que la prevalencia de alteraciones tiroideas en muestras de pacientes psiquiátricas es similar a la de la población general, y que el efecto de las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas es transitorio y no influye en el curso de los trastornos psiquiátricos.

Maes *et al* (19) compararon dos grupos de pacientes deprimidas con y sin ideación suicida y estudiaron la posible asociación entre los dos sistemas endocrinos asociados a la depresión (eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y tiroideo) y los niveles séricos disminuidos de triptófano por un lado. Sus resultados son negativos y así afirman que los componentes cognitivos del suicidio (la ideación) no se relacionan con factores neuroendocrinos, y justifica las diferencias con estudios previos por las diferentes definiciones de suicidio empleadas.

Tabla 11. Conducta suicida y eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo

Tipo de estudio	Resultado	Autores
Test de respuesta de TSH a la estimulación con TRH	Respuesta aplanada en intentos de suicidio y suicidio consumado Respuesta aumentada en suicidio consumado	Linkowski <i>et al</i> 1983 y 1984, Corrigan <i>et al</i> 1992 Banki <i>et al</i> 1984

1.6.2.3 Prolactina y suicidio

La prolactina clásicamente se creía regulada, fundamentalmente, por estímulos inhibitorios a través de la dopamina. Pero en el momento actual numerosos datos sugieren que la secreción de prolactina también se rige por el sistema serotoninérgico, entre otros neuromediadores. De hecho, forma parte de uno de los tests neuroendocrinos que determina la función serotoninérgica (ver Tabla 7). Pese a la existencia de datos acerca de alteraciones de la hormona en trastornos afectivos mayores (378), trastorno afectivo estacional (463), y trastorno bipolar (464;465), no existe literatura en relación con conducta suicida.

1.6.2.4 Sistema somatotropinérgico (GH) y suicidio

La hormona de crecimiento muestra un patrón de excreción anormal (466), y valores basales disminuidos (467;468) en pacientes deprimidos comparados con un grupo control. Pero a pesar de estos datos no existe investigación respecto a las conductas suicidas (469) y parasuicidas (470).

1.6.2.5 Melatonina y suicidio

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona que se sintetiza a partir del triptófano en la glándula pineal (362), vía serotonina, y su producción está íntimamente influenciada por los ciclos lumínicos (es inhibida por la luz). Parece que las concentraciones de melatonina son más cercanas a la normalidad en pacientes deprimidos con intentos de suicidio que en aquellos que no presentan tentativas.

1.6.2.6 Metabolismo de la glucosa y suicidio

La tendencia a presentar hipoglucemias en el test de sobrecarga oral de glucosa se ha relacionado con comportamientos violentos, conducta suicida y pobre control de impulsos (471;472).

1.6.2.7 Metabolismo de los lípidos y suicidio

Los lípidos son componentes estructurales de la membrana celular en la que actúan como estabilizadores y regulan receptores específicos (473). La fluidez de la membrana está determinada por el índice Colesterol/Fosfolípidos. Los cambios en la colesterolemia alteran esta razón, y producen modificaciones en el GABA, neurotransmisores dopaminérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos y segundos mensajeros (adenilciclase y fosfatidilinositol) y, según esta hipótesis podrían influir también sobre la conducta (474;475).

Controvertidos estudios abordan la relación entre los niveles de colesterol en suero y la mortalidad de causa "no natural" (suicidio, accidentes y violencia) (476-479) y los metaanálisis existentes (63;480-482) sugieren que la disminución de niveles séricos de colesterol aumenta la mortalidad no natural.

La investigación biológica basada en el colesterol y el suicidio es aún un campo muy reciente y los resultados, aunque heterogéneos apuntan hacia la existencia de una relación (483;484) (**tabla 12**) sobre todo en suicidios violentos (275).

Engelberg (485) basándose en el metaanálisis llevado a cabo por Muldoon *et al* (480) con fármacos hipolipemiantes estudia la relación entre los niveles bajos de colesterol y conductas suicidas o violentas. La Tesis doctoral de la Dra. Díaz Sastre (23), que analiza mas de 200 intentos de suicidio en nuestro medio encuentra una asociación entre colesterolemia inferior a 150mg/dl y conducta autolítica en varones. Otros trabajos más recientes, del mismo modo, con muestras grandes y metodología rigurosa establecen que los niveles bajos de colesterol total (160 mg/dl o menos) y de LDL-colesterol se asocian con un mayor riesgo de suicidio (486-488).

Por último un trabajo con unos 80.000 sujetos en el que se controlaron posibles variables de confusión como la edad, el sexo o la educación, objetivó una asociación entre niveles bajos de colesterol y conductas criminales (489).

Tabla 12. Conducta suicida y colesterol (23)

Suicidio y colesterol bajo	Suicidio y colesterol alto	No relación
Glueck <i>et al</i> , 1994. Modai <i>et al</i> , 1994. Sullivan <i>et al</i> , 1994. Takei <i>et al</i> , 1994. Gallerani <i>et al</i> , 1995. Golier <i>et al</i> , 1995 Oaki <i>et al</i> , 1997 Rao <i>et al</i> , 1998 Díaz Sastre, 1999 Rabe <i>et al</i> , 2000 Garland <i>et al</i> , 2000 Sarchiapone <i>et al</i> , 2000	Fritze <i>et al</i> , 1992. Saiz <i>et al</i> , 1994. Ryan <i>et al</i> , 1995. Prasad, 1998 Apter <i>et al</i> , 1999 Tanskanen <i>et al</i> , 2000	Saiz <i>et al</i> , 1994. Bobes <i>et al</i> , 1995. Cortajarena <i>et al</i> , 1998 Almeida-Montes <i>et al</i> , 2000

1.6.3 Otros marcadores biológicos

Ciertos autores habían señalado la relación entre hiperparatiroidismo y tendencia suicida pero cuando Rich (52) revisó sus trabajos, detectó que estos estudios no se referían a muestras de suicidas o de pacientes con antecedentes. Así dedujo que los suicidios se debían más a los cambios mentales asociados a las alteraciones de la calcemia que a un riesgo del hiperparatiroidismo en sí mismo sobre la conducta suicida.

La actividad electrodérmica, también se ha estudiado en relación con la conducta suicida y se ha sugerido una habituación más rápida, es decir una menor actividad electrodérmica, en los deprimidos con intentos de suicidio que en los que carecen de antecedentes suicidas y controles sanos. Sin embargo esta medida no permite separar entre pacientes con intentos y pacientes con ideación suicida. Keller (490) repite estos hallazgos para depresivos con intentos autolíticos violentos, y la propone como indicador del riesgo de reintento en los pacientes con ideación suicida.

Se ha buscado un patrón electroencefalográfico con valor predictivo en el suicidio (491), pero los resultados no son concluyentes (388). Hansenne *et al*

(492) observaron una reducción significativa de las amplitudes de la P300 y la Variación Contingente Negativa (VNCP) en intentos autolíticos, que se correlacionaba también con la escala de riesgo suicida de Motto *et al.* (*Suicide Risk Scale*) (493). El mismo grupo replicó más tarde estos resultados (494) detectando una reducción significativa de las amplitudes de la P200, P300 y Variación Contingente Negativa en pacientes que habían realizado un intento de suicidio en comparación con un grupo control. Se correlacionaron, también las amplitudes de la onda P300 y las puntuaciones en la *Suicidal Risk Escala* (17) y la escala de desesperanza de Beck (*Hopelessness Scale*) (296).

1.6.4 Conclusiones

La investigación biológica en suicidio pretende definir parámetros concretos que sirvan como instrumentos en la valoración y pronóstico del paciente suicida. El establecimiento de parámetros y medidas objetivas salvaría así, las dificultades que plantean los factores de riesgo psicosociales y clínicos. Estas variables psicosociales si bien permiten la estimación del riesgo teórico y tienen mucha sensibilidad (52;325;326) no son específicas, y por tanto no son útiles en la identificación de los individuos que pueden realizar la conducta (328). El modelo biológico del suicidio ha sido frecuentemente criticado, fundamentalmente por la dificultad en discernir si las disfunciones descritas estuvieran más relacionadas con dimensiones psicopatológicas que con categorías diagnósticas (495;496) de este modo serían las dimensiones que frecuentemente se asocian al suicidio, y no la conducta en sí, las responsables de estas variaciones.

La variable biológica más relacionada con el suicidio es la hipoactividad serotoninérgica en el sistema nervioso central. Es el hallazgo más replicado, y aparece en numerosos estudios constituyendo un dato claramente consistente. El dato más importante es la comprobación de un riesgo 10 veces mayor de morir por suicidio (385) en las tentativas en las que existe un nivel bajo de ácido 5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo.

Los estudios de otros sistemas de neurotransmisión, de factores hormonales y metabólicos en la conducta suicida, sin embargo, son heterogéneos y precisan más investigación con muestras mayores.

1.7 TRATAMIENTO DEL SUICIDIO

1.7.1 Prevención de la conducta suicida

Se han realizado numerosos esfuerzos desde la investigación en suicidio para determinar factores de riesgo con especificidad y sensibilidad suficiente como para detectar el riesgo y prevenir el importante problema del suicidio. Sin embargo, hasta el momento, las variables no resultan útiles en este sentido, incluso usando escalas específicas. La gravedad del problema y las posibilidades reales de prevención exigen un esfuerzo a nivel internacional por lo que se han desarrollado distintos intentos de prevención desde varios países, sobre todo centrados en la población anciana y la juventud. Aunque la prevención primaria sería la ideal, de momento todos los programas han sido desarrollados para la prevención secundaria y terciaria.

En España uno de los primeros proyectos lo constituyó la creación del teléfono de la esperanza en 1974, y más específicamente se crearon la Sección de Suicidología del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, y el programa preventivo del suicidio juvenil de la Unidad de Psiquiatría Infantojuvenil del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, así como el “Plan sectorial de prevención y atención de las conductas suicidas” de la Junta de Castilla y León. A nivel internacional, la Organización mundial de la Salud prepara el SUPREMISS (Multisite Intervention Study on Suicidal Behaviours), un ambicioso estudio prospectivo y multicéntrico que pretende reducir la morbilidad-mortalidad de la conducta suicida.

1.7.2 Programas específicos de prevención del suicidio

Se han desarrollado cuatro estrategias fundamentales para la prevención del suicidio:

- Se intentan producir mejoras en el tratamiento de los trastornos mentales que se relacionan con el suicidio, lograr una detección lo más precoz posible, y dirigir intervenciones específicas en los grupos de alto riesgo. En el desarrollo de estos programas es fundamental la ayuda de los médicos de atención primaria (está demostrado que muchos de los pacientes que se suicidan contacta previamente con servicios de primaria). Es fundamental el trabajo en equipos multidisciplinares que

brinden a los pacientes apoyo psicosocial para optimizar su adaptación según sus características sociales y culturales.

- Se promueve el desarrollo de centros y organizaciones especializadas en la prevención del suicidio ya que las intervenciones llevadas a cabo por los profesionales son las únicas que han demostrado eficacia hasta este momento.
- Se debe potenciar también tanto la creación como el desarrollo de redes nacionales e internacionales formadas por profesionales e investigadores.
- Se pretenden crear y aplicar programas en la comunidad que incluyan una serie de medidas para promover la salud y prevenir la enfermedad mental. En este sentido podría ser útil una guía recientemente publicada por la OMS que incluye documentos acerca de cómo prevenir el suicidio en ámbitos psiquiátricos y medicina general, en colegios, en prisiones y en los supervivientes de un suicidio. También la OMS alerta de cómo referirse a los suicidios en los medios de comunicación.
- Se intenta establecer un control ambiental a través de medidas restrictivas sobre los posibles métodos suicidas y se crean políticas sobre el empleo, el tiempo libre y leyes de salud pública. Sería interesante poder crear medidas destinadas a disminuir el estrés en el trabajo y mejorar también las actitudes e información públicas sobre la prevención del suicidio y la salud mental. El efecto Werther, o fenómeno de imitación del suicidio, sobre el que no existen datos definitivos en cuanto a la eficacia en su prevención también serían importantes en la elaboración de estos programas.

1.7.3 Evaluación del riesgo suicida

Para la valoración del riesgo de suicidio es fundamental una evaluación concienzuda de la situación promoviendo una buena relación médico-paciente. Según la guía de actuación en suicidio de la APA, es necesario buscar e identificar los signos y síntomas relacionados con las enfermedades mentales y dimensiones psicopatológicas que más influyen en la conducta suicida. También se debe explorar la historia personal de conducta suicida, y especialmente una evaluación detallada de los intentos previos o autolesiones,

si existen. Se debe preguntar por los antecedentes personales psiquiátricos, tratamientos seguidos y resultados obtenidos en opinión del paciente. La historia familiar de trastorno mental y suicidio es igualmente relevante, de la misma manera que la exploración de la crisis actual y la situación psicosocial en que se encuentra el individuo. El psiquiatra debe, desde un primer momento, tratar de identificar las debilidades y fortalezas del paciente.

En segundo lugar se realizaría una evaluación de las ideas, los planes y la conducta suicida actual para establecer el grado de intencionalidad y letalidad. Pueden en esta fase de la evaluación utilizarse escalas aunque presentan ciertas limitaciones. Con todos estos datos se propondrá un diagnóstico multiaxial. Por último, teniendo en cuenta las múltiples variables demográficas, la existencia de trastorno mental relacionado, el papel de ciertas dimensiones psicopatológicas, la presencia de otra enfermedad física, la historia familiar, los factores psicosociales, y el grado de suicidalidad que influyen en el suicidio, el clínico debe hacer una estimación del riesgo de suicidio y decidir sobre el tratamiento del paciente.

1.7.3.1 Valoración de la ideación suicida

La evaluación del riesgo suicida precisa de una buena empatía, concediendo al paciente suficiente tiempo y atención. Siempre hay que preguntar sobre la idea de suicidio, si existen planes concretos, la intención de llevar a cabo el plan, la conducta que ha realizado y sus expectativas de ayuda. Se debe valorar su situación personal en el momento, sus ideas sobre la vida y la muerte, incluyendo sus razones para morir y si tiene planes de futuro, lo que ha hecho hasta ahora para solucionar sus problemas. Es preciso delimitar si existe planificación, si este proyecto implica a terceras personas e investigar si el método es accesible para el paciente.

1.7.3.2 Valoración de la tentativa de suicidio y criterios de hospitalización

Todos los pacientes atendidos en un hospital por conductas autolesivas deben ser valorados por un psiquiatra, para identificar los posibles motivos del acto así como trastornos mentales potencialmente tratables y evaluar una serie de factores de riesgo (Tabla 13) que ayudarán en la valoración del caso. Solo deben ser dados de alta si han sido valorados y se ha propuesto un plan de atención posterior.

La intencionalidad de la conducta suicida suele ser muy difícil de medir, ya que frecuentemente los pacientes se muestran muy ambivalentes.

En la valoración de una conducta suicida es imprescindible conocer la comorbilidad psiquiátrica aguda y crónica, las circunstancias y motivaciones y evaluar los factores de riesgo para suicidio a corto plazo (con frecuencia relacionado con psicopatología potencialmente tratable).

En la Tabla 14 se resumen los datos más importantes para la valoración del intento de suicidio y ciertas sugerencias para realizar la entrevista (497). El médico que evalúa a un paciente con riesgo suicida debería intentar definir si el riesgo de suicidio es inminente (menos de 48 horas), a corto plazo (menos de una semana) o largo plazo y así según esta estimación se puede establecer un algoritmo de actuación (497):

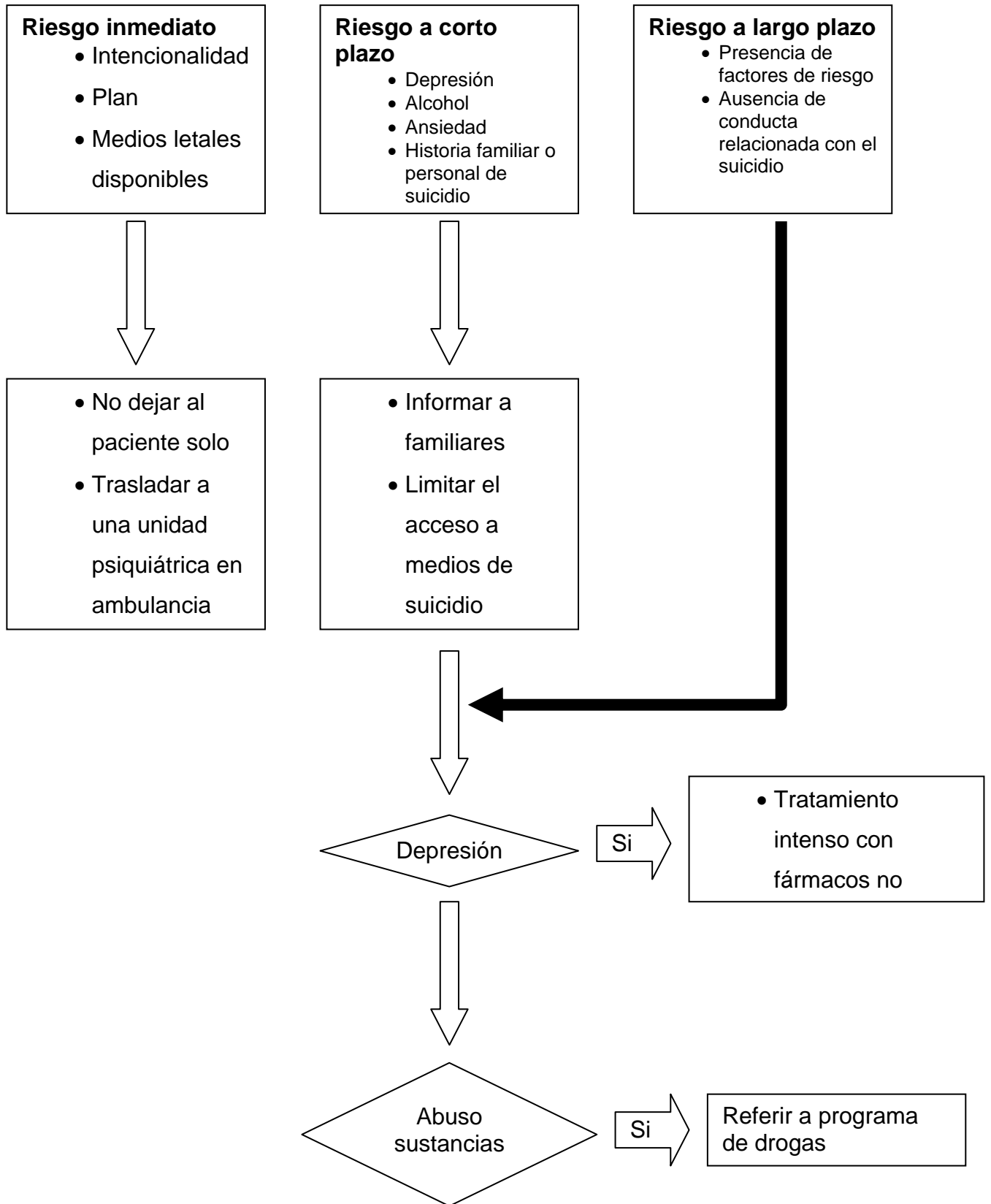
Tabla 13. Factores que aumentan el riesgo de suicidio.

<i>Ideación y conducta suicida</i>	Ideas, planes e intentos actuales y en el pasado.
	Letalidad e intencionalidad.
<i>Trastorno mental</i>	Trastorno depresivo mayor
	Trastorno bipolar(episodios mixtos y depresivos)
	Esquizofrenia
	Anorexia nerviosa
	Abuso de alcohol o de otras sustancias
	T. de personalidad cluster B(T. Límite)
	Comorbilidad
<i>Enfermedad física</i>	Pérdidas recientes
<i>Situación personal</i>	Paro
	Pérdida de estatus
	Conflictiva familiar
	Violencia doméstica
<i>Abuso infantil</i>	
<i>Antecedentes familiares-genética</i>	Historia familiar de suicidio, en familiares de 1er grado
	Historia familiar de t mental
<i>Rasgos psicopatológicos</i>	Desesperanza
	Ansiedad
	Impulsividad
	Agresividad
	Ataques de pánico
	Dolor
<i>Características cognitivas</i>	
<i>Factores demográficos</i>	Varones
	Viudedad, separados
	Edad avanzada
	Adolescente
	Raza blanca
	No heterosexual (en intentos)

Tabla 14. Aspectos que se deben valorar en las conductas relacionadas con el suicidio.

Aspecto a valorar	Preguntas
Factores sociodemográficos	Hombres, tercera edad, solteros, blancos, soledad y falta de red social
Estresantes	<i>¿Como van las cosas con su familia / en el trabajo....?</i> Salud, situación económica, laboral, legal, familiar y relación de pareja
Depresión, ansiedad o agitación	<i>¿Ha notado/experimentado en las dos últimas semanas....?</i> <ul style="list-style-type: none"> • Concentración, insomnio, apetito, astenia, tristeza, anhedonia, desinterés, baja autoestima, inquietud • Ansiedad, angustia, agitación, nerviosismo • Rasgos de impulsividad y/o agresividad
Impulsividad	
Abuso de alcohol (CAGE) y drogas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>¿Ha tenido alguna vez la sensación de que alguna vez tenía que dejar de beber?</i> • <i>¿Le han criticado de los demás por lo que bebe?</i> • <i>¿Ha tenido sentimientos de culpa por haber bebido?</i> • <i>¿Ha tenido que beber por la mañana para calmar sus nervios?</i>
Fisiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Intoxicación aguda • Trastornos mentales orgánicos • Enfermedades somáticas
Desesperanza	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la principal razón para vivir del paciente • Pérdida de la capacidad de afrontamiento • Vulnerabilidad al sufrimiento (soledad, enfermedad...) • Expectativas negativas
Ideación suicida	<i>¿Ha tenido pensamientos sobre la muerte o el suicidio?</i> (pregunta de corte) <ul style="list-style-type: none"> • Finalidad del suicidio (escapar, venganza, resolver problemas) • Significado del suicidio para el paciente (renacer, reunirse) • Planes • Medios disponibles, letalidad, violencia • Ensayos preliminares • Impulsividad • <i>¿Puede resistir los impulsos?</i> • Voces que le inducen al suicidio
Antecedentes personales y familiares	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de autolesiones (<i>¿en qué medida se tranquilizaba?</i>) • Intentos previos, intencionalidad, circunstancias (<i>¿similares al actual?</i>). • Conducta suicida en la familia y círculo social
Autolesión	<ul style="list-style-type: none"> • Letalidad y consecuencias médicas • Aislamiento • Arrepentimiento
Competencia y colaboración	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad y competencia del paciente para participar en el tratamiento. • Capacidad para desarrollar una alianza terapéutica

Ilustración 3. Algoritmo de valoración y manejo de un paciente con riesgo de suicidio.



En un servicio de urgencias la valoración inmediata de la conducta suicida tiene por objeto decidir si el paciente necesita ser hospitalizado o no. En la Tabla 15 aparecen algunos de los indicadores útiles para tomar esta decisión. En todo caso es importante recordar que no es posible predecir el riesgo individual de suicidio.

Tabla 15. Indicadores para decidir la hospitalización de un paciente con conducta suicida

Considerar hospitalización	Considerar tratamiento ambulatorio
Intentos previos de alta letalidad	No intentos previos letales
Plan detallado	Falta de plan/ familia colaboradora
Acceso a medios letales	No acceso a medios letales
No comunicativo	Comunicativo
Perdida reciente	
Aislamiento social	Buen soporte social
Desesperanza	
Historia de conductas impulsivas y de alto riesgo	
Abuso de sustancias	
Trastorno mental sin tratamiento	

1.7.4 Intervenciones terapéuticas

Las intervenciones terapéuticas se realizarán en los pacientes con ideación, planificación o conducta suicida. Siempre es necesario trabajar la empatía, mantener al paciente en un entorno seguro con los medios que el médico tenga a su alcance, elegir el medio que se va a utilizar (ingreso, hospital de día, tratamiento ambulatorio) y entonces elaborar el plan de tratamiento. La decisión será del médico, teniendo en cuenta el riesgo de suicidio y potencial peligro para otros pero también considerando otros factores como la comorbilidad psiquiátrica y médica, el soporte social, la capacidad de autocuidado y de cooperación con el tratamiento, etc.

1.7.4.1 Psicoterapia del suicidio

1.7.4.1.1 Tratamiento psicoterapéutico del paciente suicida

Existen datos prometedores sobre la utilidad de la psicoterapia en la conducta suicida según la impresión clínica de los profesionales, aunque no existen

suficientes estudios que avalen su eficacia. Últimamente aparecen datos cada vez más fiables del tratamiento con psicoterapia de las principales patologías asociadas a un aumento de riesgo de suicidio, como depresión mayor sin síntomas psicóticos y trastorno borderline de la personalidad. Así técnicas como la terapia interpersonal y la cognitivo-conductual resultan muy apropiadas, sobre todo para depresión. Además la terapia cognitivo conductual parece reducir la desesperanza y los intentos de suicidio en pacientes deprimidos (302). Para el trastorno límite la terapia psicodinámica y la dialéctica conductual se han estudiado como tratamiento de control de las autolesiones y los intentos de suicidio (498;499).

1.7.4.2 Tratamientos biológicos del suicidio

1.7.4.2.1 Psicofarmacología

El tratamiento de la conducta suicida es el tratamiento de la enfermedad de base que tenga el paciente así como el tratamiento sintomático de ansiedad, agitación e insomnio que actúan además como factores de riesgo de la conducta suicida y que se manejan con benzodiazepinas o antipsicóticos a dosis bajas.

Los antidepresivos, de probada eficacia en general en trastorno depresivo y trastorno de ansiedad, no han demostrado una disminución del riesgo de suicidio (84;500-502) ni del número de intentos de suicidio o suicidio consumado en estudios clínicos controlados y metaanálisis (501;503;504). Esto puede deberse a la escasez de estudios con seguimientos largos y muestras suficientes (501). Los fármacos de elección en la actualidad son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina por su seguridad y eficacia. Ciertos estudios preliminares (53;505) alertaron de la capacidad de estos fármacos de aumentar el riesgo de suicidio, pero ensayos clínicos posteriores demostraron que ningún antidepresivo aumentaba el riesgo de suicidio respecto a otro (506-509). En cualquier caso es necesario vigilar los primeros momentos del tratamiento en que pueden aparecer síntomas como ansiedad, agitación e insomnio y el periodo de tiempo que transcurre desde la mejoría en la inhibición hasta la recuperación de la sintomatología depresiva. Los otros antidepresivos, tricíclicos e IMAOS se pueden utilizar en pacientes suicidas cuando han fallado los ISRS y otros nuevos antidepresivos.

El fármaco que, claramente reduce el riesgo de suicido, así como los intentos y el suicidio consumado es el litio (84;500;501;510-514), que debe mantenerse en pacientes bipolares con las debidas medidas de vigilancia por su toxicidad. También se ha descrito esta capacidad de prevención sobre suicidio para clozapina y pronto se hará para otros fármacos en estudio.

Los antipsicóticos constituyen el tratamiento básico de los pacientes esquizofrénicos y son muy importantes en el tratamiento de la depresión psicótica. No existen estudios acerca de su efecto sobre el riesgo de suicidio pero desde que existen, las tasas de suicidio en esquizofrenia no han variado (515-518). El efecto sobre los pacientes agitados y su acción en síntomas como ansiedad han hecho que tanto los antipsicóticos clásicos, como los de nueva generación, hayan sido propuestos como reductores del riesgo suicida (519). Existen datos muy positivos al respecto, como en el tratamiento con clozapina, con el que se observó una disminución de intentos de suicidio y suicidio consumado en una muestra de pacientes esquizofrénicos (148).

El tratamiento de síntomas ansiosos como factor tratable y modificador del riesgo suicida es importante en estos pacientes. Los síntomas físicos de ansiedad, ataques de pánico e insomnio se han asociado a un aumento del riesgo de suicidio (109). Su control con benzodiazepinas, es la alternativa más frecuente aunque también pueden utilizarse los nuevos antipsicóticos a dosis bajas o anticonvulsivantes (520-522).

1.7.4.2.2 Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) se utiliza en el tratamiento de pacientes con riesgo agudo de comportamiento suicida, y existen evidencias de su capacidad de reducir la ideación suicida a corto plazo (523;524) .A largo plazo, sin embargo no se ha demostrado que estos pacientes presenten variaciones en la tasa de suicidio respecto a lo esperado. El TEC es especialmente eficaz cuando existe amenaza vital, y durante el embarazo. Su indicación fundamental es el trastorno depresivo pero también es eficaz en trastornos psicóticos y en otras patologías. Sólo se utiliza en trastorno límite si existe una depresión comórbida.

1.8 Modelos explicativos

Los modelos más recientemente publicados para la explicación de la conducta suicida se basan en la relación entre la hipofunción serotoninérgica por un lado y la impulsividad y la agresividad por otro. Si analizamos cronológicamente estos modelos, se observa como han ido evolucionando incorporando datos de modelos anteriores, hasta llegar a los más actuales y predominantes en la actualidad.

El modelo de Plutchik y Van Praag descrito en 1989 (525), o modelo de las “fuerzas contrabalanceadas” entiende la conducta suicida y violenta como el resultado final de un impulso agresivo que se activa en determinadas circunstancias. Se diferencian dos fases en que las fuerzas balanceadas o antagónicas determinan la intensidad de la acción. Es decir, primero aparece la conducta y después se decide su dirección bien hacia uno mismo (suicidio) o bien hacia los demás (violencia) (Ilustración 4). Esta hipótesis, centrada en la agresividad está muy vinculada a las ideas de Freud, reelaboradas más adelante por Meninger. Los factores que dirigen la agresividad hacia el suicidio en este modelo son la ansiedad rasgo y estado, la ira, la tristeza y la impulsividad, mientras que la violencia estaría relacionada con la ira, el enojo, el resentimiento y la impulsividad. Estos autores ya señalaban como base etiológica neuroquímica del modelo una disregulación del sistema serotoninérgico que puede producir distintos efectos psicopatológicos.

Fawcett *et al* (1997) (283) ,en otro modelo diferenciaron dos tipos de factores de riesgo en el suicidio, agudo (efecto menor de un año) y crónico. Esto da lugar a dos vías psicopatológicas, bioquímicamente caracterizadas, que al coincidir con síntomas como anhedonia y desesperanza, provocan la conducta suicida. Los factores agudos son vehiculizados por una vía aguda o de estado (ansiedad y agitación) asociada a alta secreción cerebral. La hipofunción serotoninérgica, otra vía de estado o de rasgo, condicionaría la impulsividad de la conducta suicida (Ilustración 5).

Mann (37;216) propone un modelo neurobiológico de la conducta suicida, y postula un modelo estrés-diátesis, siguiendo las hipótesis de Monroe y Simons (526). En él, el gradiente suicida se entiende como resultante de la interacción entre el estrés y la predisposición (diátesis), y no como una respuesta razonable a un estrés externo (Tabla 16). Para Mann la hipoactividad

serotoninérgica es un marcador de rasgo y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal un marcador de estado (respuesta al estrés mantenido). La función serotoninérgica sería, entonces, un mecanismo de contención de la conducta y de este modo una hipofunción serotoninérgica significa una mayor impulsividad. A partir de estudios post-mortem de suicidios consumados y el estudio de intentos de suicidio Mann integra estos dos modelos explicativos donde existen unos factores predisponentes (genética, sexo, deprivación afectiva temprana, niveles bajos de colesterol y abuso de sustancias). Estos factores, a través de una disminución de la actividad serotoninérgica, harían que el sujeto reaccionase ante ciertas situaciones de estrés con una conducta auto-heteroagresiva, reflejando una incapacidad de los mecanismos de contención.

Mann sigue las hipótesis de Plutchik y Van Praag (1989), y relaciona agresividad e impulsividad afirmando que existe una predisposición hacia la conducta impulsiva que puede dirigirse internamente como conducta suicida o externamente como heteroagresividad y en ambas juega un papel fundamental la disfunción serotoninérgica. Así ambas conductas parecen compartir un mecanismo de predisposición biológica subyacente que se expresaría como una incapacidad para el control de la conducta. Sin olvidar que, al mismo tiempo, efectos ambientales tengan también un impacto sobre ambos umbrales (37;268).

Una reformulación de este modelo (ilustración 6) subraya el papel de la impulsividad como motor de la conducta que se dirige hacia sí mismo (suicidio) o hacia otros (agresividad) con un mismo sustrato bioquímico (hipofunción serotoninérgica)(216).

En resumen todos estos autores coinciden en que la base bioquímica de la conducta suicida sea la hipofunción central serotoninérgica, que funciona como marcador de rasgo, es decir, una característica propia del paciente que interacciona con otros marcadores de rasgo y factores estresantes (marcadores de estado). Los rasgos psicopatológicos determinantes serían la agresividad y la impulsividad, aunque existen diversas posturas acerca del origen de la agresividad a partir de la impulsividad o si siguiendo la corriente psicoanalista es la agresividad introyectada la que condiciona una respuesta impulsiva autolesiva.

INTRODUCCIÓN

Ilustración 4. Modelo de fuerzas “contrabalanceadas” de la conducta suicida y violenta. Plutchic y Van Praag (1989).

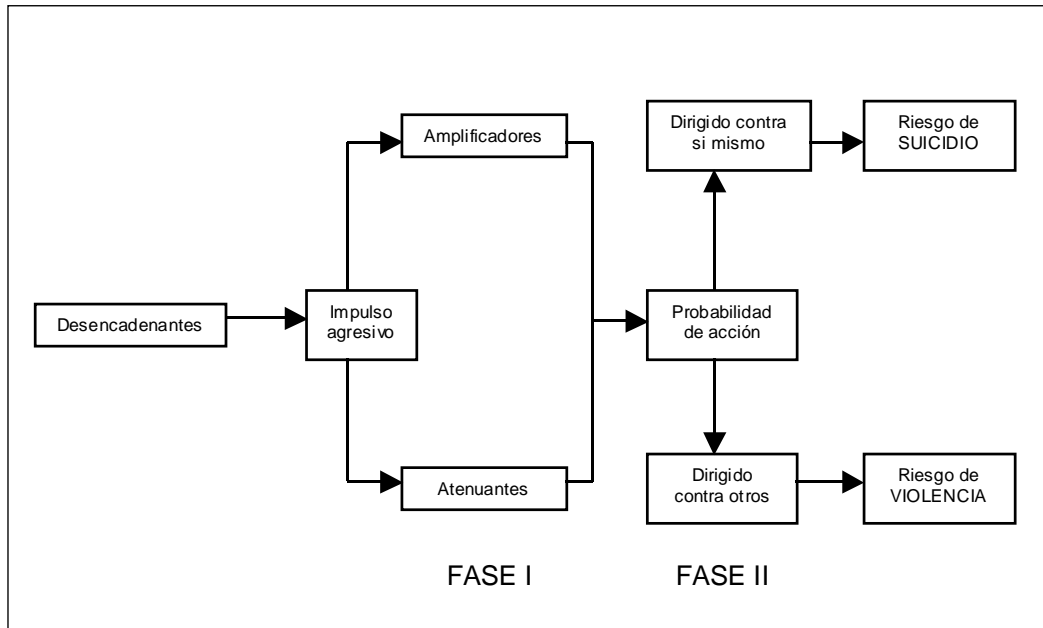


Ilustración 5. Modelo clínico-bioquímico de 4 vías (Fawcet *et al*, 1997).

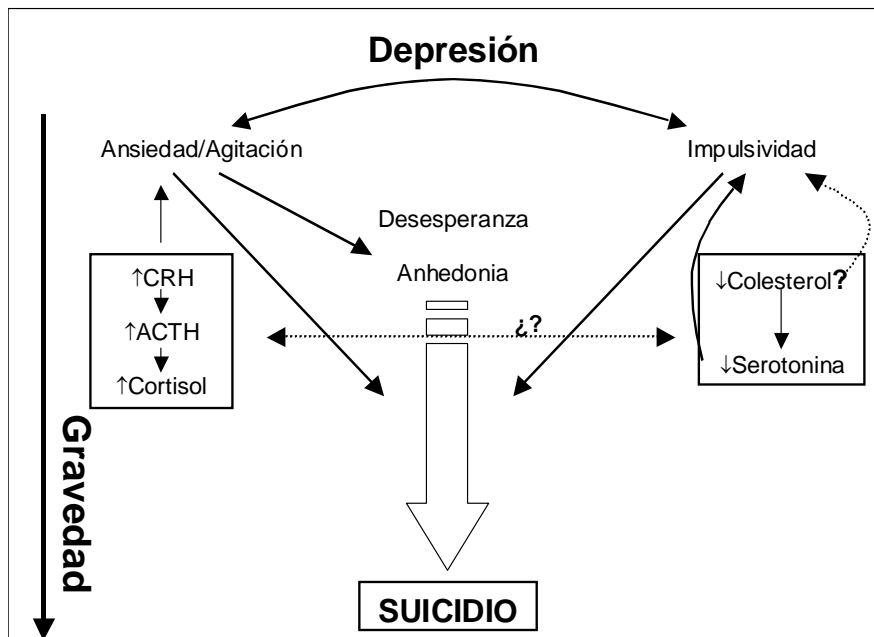


Ilustración 6. Modelo de conducta suicida (Mann *et al*, 1999).

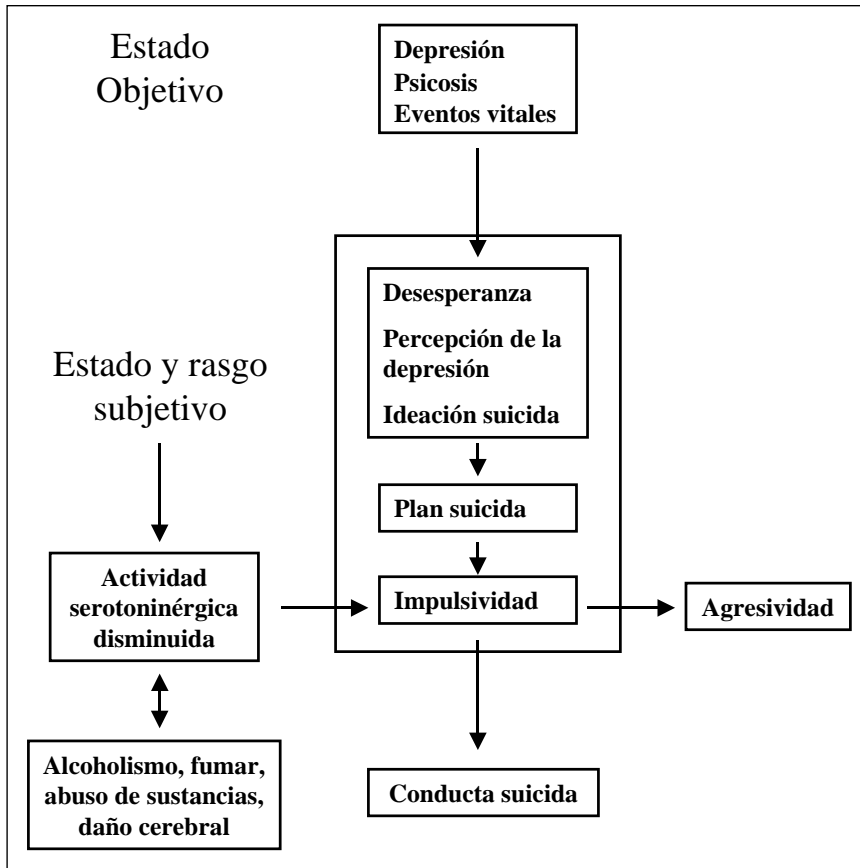


Tabla 16. Modelo stress-diatesis de la conducta suicida.

Factores de riesgo que actúan como estresantes	Factores que afectan a la diatesis
Enfermedad mental	Disminución de la función serotoninérgica
Intoxicación aguda por sustancias	Agresividad/impulsividad
Mimetismo	Abuso crónico de sustancias
Crisis social o familiar	Enfermedad crónica
	Abuso en la infancia
	Dificultades en el soporte social
	Razones para vivir

2 Genoma-ambiente

2.1 *Conceptos básicos en genética.*

2.1.1 **Genes que codifican proteínas**

Hasta la secuenciación completa del genoma humano, existía la premisa en biología de que el número de genes de una especie expresaba su complejidad, de forma que se esperaba, en la especie humana, la descripción de unos 100.000 genes (527-529). Fue decepcionante el hallazgo de sólo 30.000 genes humanos,(530;531) si los comparamos, por ejemplo con los 26.000 de la planta de la mostaza (532;533) o los 14.000 de la mosca de la fruta (534), etc (530;531).Este estudio definía gen como un locus de transcripción de exones que producen un péptido o una proteína, y para definir estos genes existen técnicas computacionales de enumeración, identificación y comparación intra e inter-especie que van definiendo modelos de predicción de genes (532-534). Algo similar sucedió en la identificación de genes distintos y originales del ser humano, que se hipotetizaban como responsables de enfermedades, respuesta a fármacos y de los que se describieron un número mucho menor al esperado. Todos estos hallazgos variaron el enfoque de la investigación y la centran en el estudio de los genes per se, al menos los que codifican proteínas para entender las enfermedades, la respuesta a fármacos y las implicaciones en la práctica médica, según se explica en la Tabla 17 (535).

Tabla 17. Complejidad del genoma humano y su correlato clínico y biológico (535)

Información	Significado médico y fisiológico	Ejemplos
Genómica		
Proteínas no codificadoras (regulación de la expresión de los genes)		
Elementos retrovirales endógenos	Efectos específicos de la posición proteica en la expresión genética (influencia en la expresión de la enfermedad)	Distrofia muscular de Fukuyama, Diversidad del complejo mayor de histocompatibilidad
Repeticiones simples	Efectos específicos de la posición proteica en la expresión genética Fenómenos de recombinación que alteren el DNA	Repeticiones Alu: Cáncer de ovario y cáncer de mama Repeticiones de tripletes: Enfermedad de Huntington, Ataxia de Friedrich
SNPs polimorfismos de un nucleótido	Determina susceptibilidad a la enfermedad y predice la respuesta al tratamiento y toxicidad	Variantes de DNA en la región promotora: malaria Variantes de DNA en los intrones: DM tipo II Variantes de DNA en relación a genes con multiresistencia a fármacos: canales de sodio y flecainida
RNA no codificador	Efectos directos e indirectos en la expresión de genes relacionados con enfermedades severas.	Imprinting: síndrome de Prader-Willy
Fenómenos epigenéticos, como la metilación del DNA	Regulación de la expresión genética sin alteración genómica estructural, defectos en el imprinting de los genes tienen como consecuencia graves enfermedades.	Síndrome de Prader-Willy, Síndrome de Beckmann-Wiedemann, cáncer de colon y recto.
PROTEÍNAS CODIFICADORAS (responsables de la diversidad proteica)		
RNA editor	Fenómenos postranscripcionales que alteran la información del RNA y pueden afectar a múltiples procesos biológicos.	Diversidad en los anticuerpos, eritropoyesis del embrión, hipercolesterolemia familiar
Fenómenos de splicing con isoformas proteicas	Las isoformas proteicas presentan variabilidad específica de tejido, así sus alteraciones son marcadores o causas de muchas enfermedades	Isoformas Tau en la enfermedad de Alzheimer
Lugares de inicio alternativos para proteínas	Genera proteínas con distinto tamaño y función que la original, importante en la regulación del ciclo celular y la inmunidad	Respuesta inmunológica adquirida: interleukina 15, o proteínas implicadas en la apoptosis y el ciclo celular
Evolución de nuevos dominios de proteínas	Proteínas de la hemostasis, inmunidad adquirida, regulación hormonal y neuronal	Reguladores del desarrollo (hormonas biopeptídicas), hemostasis, función inmunológica y reguladores del núcleo
Uso de dominios viejos para generar de nuevo proteínas	Serinas-proteasas del plasma y proteínas de la coagulación	
Acreción: gran numero de dominios por proteína	Interacción proteica y regulación de las funciones del núcleo	
Duplicación genética	Fenómeno evolutivo que tiene repercusión importante en enfermedades genéticas y como identificación	
Modificaciones postranslacionales (acetilación, fosforilación, etc)	Importante papel en la clínica de la enfermedad. Su papel en la patogénesis y las posibilidades en el tratamiento necesitan ser estudiadas en profundidad.	

Así se observó, también que los exones, es decir, la parte del gen que codifica proteínas, constituye un 1% de la información; mientras que los intrones, la parte del gen que se encuentra entre exones y se encarga del RNA mensajero, y no codifica proteínas constituyen un 25% de la información. El resto del material genético, un 75% es DNA intergen (530;531). Estas largas secuencias de nucleótidos, sin aparente información en la codificación proteica llamados por algunos autores “desiertos” y “oasis” (535), deben de tener alguna función biológica o médica desconocida.

2.1.2 Elementos de repetición

El genoma humano contiene elementos o bloques de secuencias de nucleótidos que se repiten a lo largo de su estructura, que constituyen un 10% del total y cuyo significado es aún un enigma. Estas complejas familias se clasifican en LINEs, “*long interspersed repetitive elements*” y SINEs “*short interspersed repetitive elements*”, estos últimos incluyen secuencias *Alu*, características de los primates, incluido el hombre (536). Estas secuencias son DNA retrotranspuesto, amplificado y repetido. Es decir, durante el proceso evolutivo estas secuencias de DNA pueden ser replicadas y trasladadas a otros lugares del genoma hombre (536;537). Sin embargo estas regiones se sitúan en el genoma en las zonas ricas en genes, y no al azar lo que concuerda con su papel regulador (537;538), que podrían llevar a cabo mediante la variación de la secuencia de nucleótidos y participando en recombinaciones genéticas(539;540). Investigaciones preliminares muestran cómo estos elementos de repetición son importantes en condiciones clínicas y biológicas(537;539-541), y es necesario un mayor estudio del fenómeno.

Hoy en día los elementos de repetición se postulan como elementos clave en la etiología de las enfermedades, aunque, clásicamente, este ADN recibió el nombre de “ADN egoísta” (542), ya que se creía que su única función era la replicación, y que no desempeñaba ningún papel en la medicina o la selección natural.

2.1.3 Duplicación

Existe un alto nivel de duplicación en el genoma humano, que desempeña funciones en la génesis de superfamilias (530;531). Se describen dos niveles diferenciados de duplicación: uno a nivel DNA, la duplicación segmentaria, y

otro a nivel RNA, la retrotransposición y ambos producen *paralogs*, un término utilizado para denominar a aquellos genes que aparecen en más de una copia del genoma.

La duplicación segmentaria en el hombre es unas 10 o 100 veces mayor que la descrita en genomas de seres más sencillos como la mosca de la fruta. Unos 3500 genes, agrupados en 1000 bloques genómicos han mostrado duplicación en distintos cromosomas, conservando el orden inicial (530). El ejemplo mostrado en la Ilustración 7 muestra este fenómeno en los cromosomas 18 y 20; la ilustración 8 expresa el fenómeno a nivel global.

Ilustración 7. Ejemplo de los fenómenos de duplicación segmentaria (en los cromosomas humanos 18 y 20) (535)

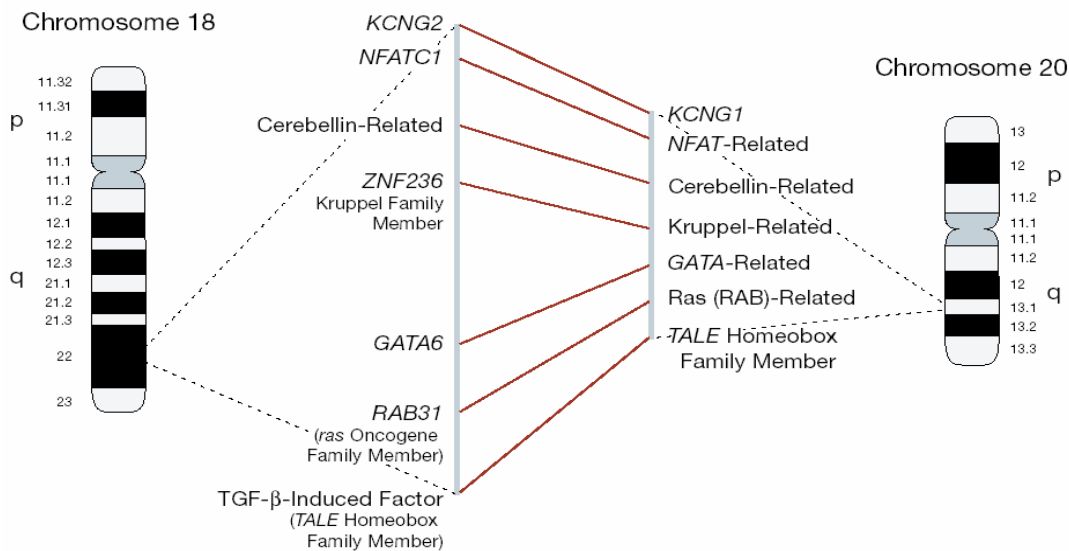
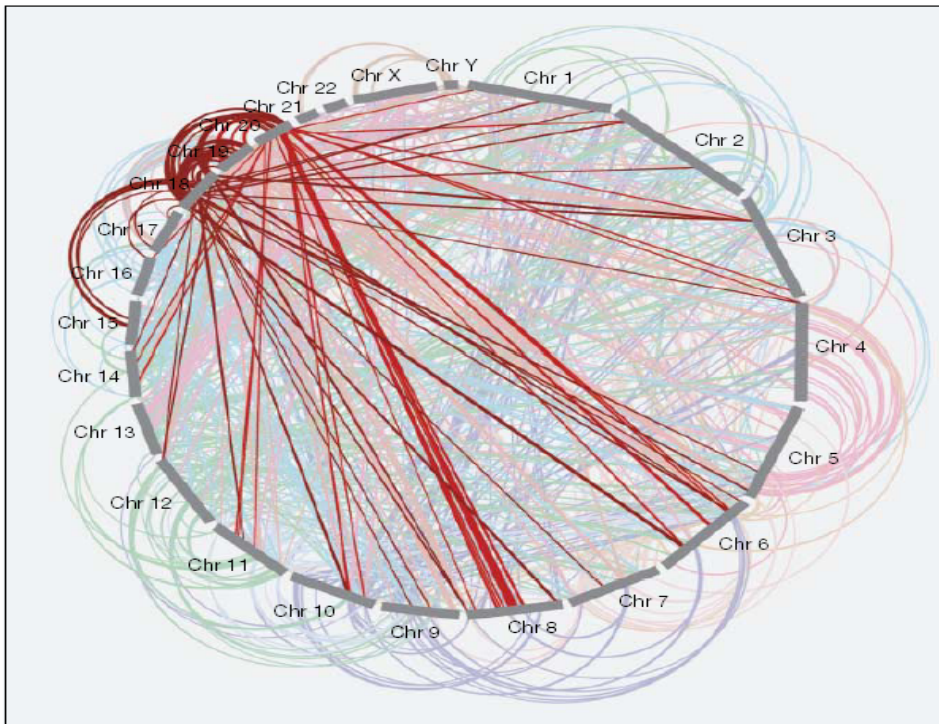


Ilustración 8. Duplicaciones a lo largo del conjunto del genoma (535)



Estos hallazgos tienen importancia clínica ya que se han descrito *paralogs* de genes que causan enfermedades y se ha localizado a su ancestro. Así las variaciones genéticas que ha sufrido el gen que causa la enfermedad serían las responsables de ésta. Este fenómeno ha sido investigado en enfermedades metabólicas, alteraciones de los canales iónicos que se traducen en enfermedades de la conducción cardiaca, etc. (530). A veces ocurre lo contrario y el gen que causa la enfermedad es el original, sin saber el papel del paralog en el trastorno (530). La profundización en el estudio de este fenómeno podría ayudar a identificar no sólo mecanismos de las enfermedades sino también variaciones en la respuesta a fármacos o explicación de efectos adversos.

2.1.4 Retrotransposición

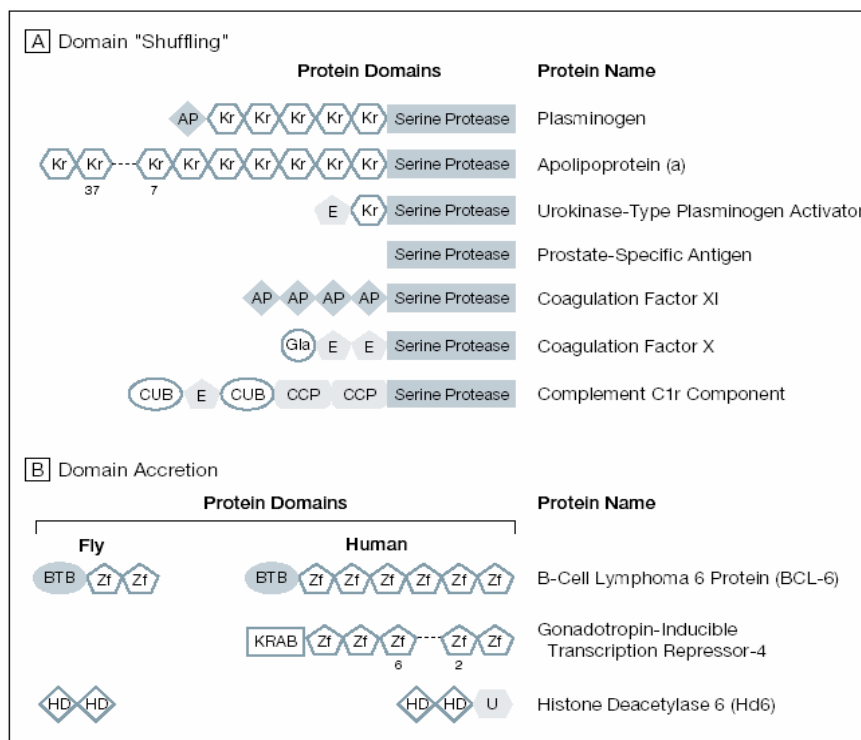
Se descubrió a partir del estudio de los retrovirus (como el virus de la inmunodeficiencia adquirida, VIH), cuyo mecanismo consiste en la transcripción reversa, es decir, la transcripción de RNA en DNA. El genoma humano va incorporando estas variaciones (*paralogs*) que, frecuentemente significan una pérdida de intrones y que se distribuyen aleatoriamente a lo largo del genoma

en múltiples copias. El significado clínico es similar al de la duplicación entre segmentos, aunque en este caso las diferencias entre el gen original y el duplicado son difíciles de detectar. Su capacidad para afectar a áreas que codifiquen o no, les hacen muy potentes para actuar sobre la funcionalidad de los genes en el amplio sentido de la palabra.

2.1.5 Proteinoma

Al analizar los genes que codifican proteínas, existen cambios cualitativos en el ser humano respecto a otras especies. Así, aunque el número total de genes no sea tan alto en el genoma humano como se esperaba en un principio, sí lo es la complejidad de sus estructuras. Así se ha objetivado la evolución de nuevos dominios en las proteínas humanas (regiones definidas en una proteína que conservan su estructura y su función) (Ilustración 9), duplicaciones y expansiones de dominios (*domain accretion*), así como una diversidad de combinaciones de estos (*domain shuffling*).

Ilustración 9. Evolución de nuevos dominios en la especie humana respecto a otras especies: fenómenos de duplicación, extensión y sus combinaciones (535)



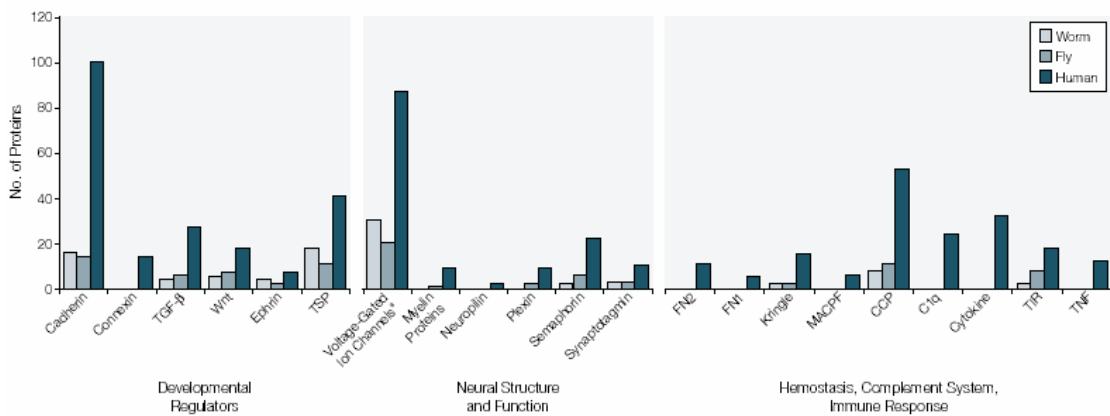
Además hay genes que producen más de una proteína, iniciando la transcripción en distintos sitios del RNA *splicing*. Por otro lado las

modificaciones postraslacionales, en las que la proteína es sometida a grandes cambios químicos pueden dar lugar a distintas proteínas en cuanto a funcionalidad con relevancia clínica (tabla 17).

Grandes combinaciones de dominios de proteínas (*shuffling*) en el proteoma humano aumentan la diversidad de combinaciones y produce un crecimiento exponencial en las interacciones proteína-proteína, e incluso ciertos genes poseen patrones de múltiples combinaciones a nivel proteico. Un ejemplo serían los receptores de las células T que muestran gracias a estos mecanismos de *shuffling* un aumento en la variabilidad inmune y las interacciones celulares (543;544). Todos estos factores relacionados alcanzan en sus numerosas combinaciones una complejidad mucho mayor que la de un alto número de genes.

Sin embargo muchas de las proteínas y los dominios que aparecen en el genoma humano se detectan también en sus ancestros evolutivos, sobre todo aquellos implicados en la homeostasis, en la regulación del núcleo celular y en el desarrollo de invertebrados. Todas estas proteínas podrían jugar un papel importante en el proceso de malignización de tumores y en el sistema de las células madre. Aunque existen también proteínas casi exclusivas del genoma humano (o muy expandidas) si se compara con el de invertebrados, como son las destinadas a funciones de inmunidad adquirida, fijación del complemento y hemostasia (530;543;545).

Ilustración 10. Comparación en la composición proteica de la mosca, del gusano y del hombre (535)



Otro mecanismo de diferenciación de genes en la especie humana utiliza la creación de nuevos genes a partir de dominios antiguos (por ejemplo observados en la mosca) y se modifica la estructura arquitectónica para crear la nueva proteína humana. Por ejemplo, este mecanismo es el que se observa en las proteínas plasmáticas como las implicadas en la coagulación, el complemento y la fibrinólisis, y en el sistema de inmunidad adquirida, anticuerpos, complejo mayor de histocompatibilidad y receptores para adhesión celular (530;531). En el caso de las neuronas, y concordando con el aumento de complejidad que aparece en el sistema nervioso central según avanza la evolución, se observa un incremento en el número de los componentes de las familias proteicas que se implican en el desarrollo neuronal, tanto en su estructura como en su funcionalidad (530;546) (Ilustración 10). Esto implicaría reguladores de las señales neuronales como los canales iónicos dependientes de voltaje. El mayor conocimiento a este nivel, podría permitir abordajes terapéuticos en las enfermedades que implican lesiones neuronales y también podría facilitar el diagnóstico de ciertos trastornos neuropsiquiátricos.

Otra área muy interesante, en la que se centra la investigación genética es el estudio de la apoptosis celular para el que ya se han identificado múltiples proteínas (530;547) y cuyo avance tendría grandes repercusiones médicas en enfermedades neurodegenerativas (548), y en procesos de malignización e inflamación (549). La investigación de estas enfermedades es aún más importante si se tiene en cuenta que constituyen el grupo de enfermedad más devastador para el ser humano en la actualidad (550). Sin embargo, como se ha dicho con anterioridad, la secuencia de DNA no es suficiente para la comprensión de todos los enigmas de la biología y la medicina y es preciso combinar estos hallazgos con la proteómica (551). Se estima que un futuro próximo será posible relacionar una secuencia proteica desconocida hasta entonces, con un gen concreto y así realizar “*matches*” entre proteína y gen (551). Todos estos avances en el conocimiento de enfermedades y respuesta a fármacos (552-554) se incrementarían, rápidamente con la determinación de genomas de otras especies como el ratón, el gato o el perro, y también agentes microbiológicos causantes de enfermedades infecciosas (555). También sería posible relacionar proteínas y sus cambios de posición (modificaciones postranscripcionales) con ciertos fenómenos fisiopatológicos que tienen lugar en

las distintas patologías (551;552). De este modo el número, la complejidad y las modificaciones en las proteínas humanas participan en la complejidad de la biología humana que no puede ser explicada exclusivamente por el genoma. Los conocimientos genómicos (551;553;554;556;557) podrán permitir el comienzo de una nueva era en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que, de otra manera, sería impensable.

Tabla 18. Hallazgos inmediatos en enfermedades tras la secuenciación completa del genoma humano (535).

Mecanismo genético	Beneficios
Patrones de herencia mendelianos y ligados al cromosoma X	Estudios familiares, regulación, mutaciones que conformen fenotipo de enfermedad clásica de la herencia mendeliana. Mejor identificación de genes candidatos.
Herencia poligénica	Identificación de loci susceptibles y genes candidatos. Estudios poblacionales para estudiar alelos implicados en ciertas enfermedades (cáncer, DM, enfermedades cardiovasculares)
Enfermedades relacionadas con la repetición inestable de tripletes	Identificación de genes candidatos
Fenómenos de <i>imprinting</i>	Mejor identificación de patrones de metilación con análisis espectroscópico que se correlaciona con la expresión genética y el fenotipo de la enfermedad. Alteraciones en el proceso del <i>imprinting</i> y fenómenos epigenéticos asociados
Mutaciones somáticas adquiridas (cáncer, etc)	Comparación genética de la línea germinal y la somática

2.1.6 Variabilidad del DNA

Todos los seres humanos compartimos un 99,9% del código genético (530;558). Es muy llamativo, por tanto que la variabilidad entre individuos corresponda únicamente a menos del 0,1% del ADN. Sin embargo en la práctica clínica observamos cómo los pacientes padecen distintas enfermedades, responden de diferentes maneras a los agentes ambientales, tienen respuestas variables a los fármacos y desarrollan con diversa intensidad efectos secundarios a los mismos fármacos (559;560). Para comprender todas estas diferencias se estudian los mecanismos de variación del DNA

intraespecie, de los cuales el más frecuente es el polimorfismo de un solo nucleótido (del inglés “*single-nucleotide polymorphism*”, SNP) (560;561), es decir, la variación de una única base en el código genético. Se define polimorfismo o variante, como un segundo alelo que puede darse sin alterar el fenotipo y que aparece en más de un 1% de la población (561). Los SNPs suelen ser bialélicos y aunque algunos cambian la función, otros son neutrales (no alteran a la codificación proteica). Sin embargo, en estos casos “aparentemente neutrales”, puede acabar existiendo un cambio en el fenotipo si coexisten otros factores ambientales (por ejemplo la presencia de otro SNP en otra localización) (560;561). Estudiando la base de datos actual, que recopila varios millones de variantes en individuos diferentes desde el punto de vista étnico y geográfico, se infiere que comparando los genes de dos de estos individuos escogidos al azar existe una media de 1 variación por cada 1250 nucleótidos (530;558). Los cambios aparecen en los exones (llamados sinónimos si el cambio existe en el aminoácido o no sinónimos si no lo afecta), o en regiones intrónicas o intergénicas. Sin embargo solo un 1% de los SNPs conocidos supone un cambio en la codificación de algún aminoácido de la proteína que codifica el gen (530) y son únicamente miles (pero no millones) las variaciones genéticas responsables de la diversidad estructural de proteínas en el ser humano, materia que se encuentra en continuo estudio por diversos autores. Todos estos resultados apuntan a la importancia del estudio de estos polimorfismos también fuera de los exones, lo que antiguamente carecía de sentido conceptual. Así los SNP que están cerca de zonas reguladoras y los situados en los intrones podrían desempeñar una función fundamental en los mecanismos patogénicos (562-564), lo mismo que ocurre para los que se sitúen en genes cuyo producto final es RNA (565). La comprensión de todos estos mecanismos y variaciones tiene aplicaciones médicas y farmacológicas. En estos ejemplos los SNPs desempeñan un papel importante en la variabilidad, aunque tampoco son el único responsable (559;562). Aquí aparecen polimorfismos que pueden alterar la evolución clínica o la respuesta farmacológica. Así los polimorfismos en el receptor tipo 1 de la angiotensina II pueden determinar mayor severidad en la insuficiencia cardiaca y modificar la respuesta a los inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina (566;567), la variabilidad del receptor β -adrenérgico puede alterar la hiperactividad y variar la respuesta a β -agonistas (568) y los alelos de la APO lipoproteína E4 pueden afectar al debut de la enfermedad de Alzheimer y su respuesta a anticolinérgicos (569). Los polimorfismos que afectan a genes que codifican las proteínas reguladoras del metabolismo de los fármacos, producen cambios en la biodisponibilidad del medicamento. Así ocurre con la enzima MDRI que regula los niveles de digoxina (570), CYP2C19, en el del omeprazol o CYP2C9 y 2C19 para la tolbutamida y fenitoína (571).

Con todos estos conocimientos genéticos, sería posible establecer estudios individuales y personalizados de un individuo para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, posibilidad mucho más útil que la estadística general de toda la población. En los avances en este sentido, parece fundamental la identificación y el estudio de los SNPs que podrían permitir crear un concepto único y general de la complejidad de la diversidad humana. A pesar de estos avances continúa siendo un gran reto, el descubrir cómo la genética interactúa con los factores ambientales en el medio de esta complejidad y cuál es el papel exacto de uno y otro componente y cómo ambos interactúan.

2.2 Concepto de genoma. Trascendencia (investigación genética, biología y medicina)

La estructura del genoma se empezó a estudiar en 1956, y ha ido avanzando desde los estudios cromosómicos y la descripción de los genes hasta la secuenciación del DNA (572). En el 50 aniversario de la descripción de la estructura en doble hélice del DNA la “era genómica” parece ya una realidad. Desde el comienzo de la genética, con los estudios de Mendel y sus leyes de la herencia son muchos los progresos realizados en este campo de la ciencia. Más adelante el DNA se estableció como el material genético, se describió su estructura y el código genético y con el desarrollo de las técnicas recombinantes y métodos cada vez más automáticos y sofisticados de secuenciación se puso en marcha, en 1990 el Proyecto Genoma Humano. Este gran número de datos, combinados con las técnicas informáticas aportan nuevos avances y un innovador enfoque en la investigación biológica y biomédica. La identificación de genes responsables de enfermedades según

las leyes de Mendel es, en la actualidad un método rápido y relativamente sencillo gracias a todos estos avances.

Una vez hallada la estructura del DNA se ha pasado a estudiar su función, su expresión lo que ofrecería la oportunidad clínica de predecir la aparición de enfermedad antes de que aparezca el síntoma así como prever el efecto de los fármacos según la genética, lo que se traduce en grandes capacidades comerciales y económicas (573). La secuencia genómica puede proporcionar toda la información acerca de la especie humana y su relación con las demás especies (574). Este conocimiento podría clarificar que características humanas son innatas y cuáles son adquiridas así como el papel que juegan herencia y ambiente en la susceptibilidad de cada enfermedad. Así podrían estudiarse las variaciones genéticas en cohortes de pacientes y definir las características del DNA asociado a enfermedad o a respuesta farmacológica (535;575). En este sentido Victor *et al*, resaltan la importancia de la “anatomía del genoma humano”, haciendo una analogía del genoma con la descripción de la anatomía humana de Vesalio en 1543. Esta comparación se basa en la importancia y trascendencia que los estudios de anatomía del siglo XVI tuvieron en la ciencia y la medicina de la época, así como el desarrollo posterior. El impacto sería similar al esperado para el Proyecto Genoma Humano (572).

La genómica (estudio del genoma humano) y la proteómica (contenido proteico asociado al genoma) podrían llegar a permitir el conocimiento de todos los genes humanos, su regulación (tiempo, órganoespecificidad, expresión génica, niveles de proteína, cambios postranscripcionales, etc) y así llegar a definir estados de salud y enfermedad. Es por tanto una nueva forma de estudio para cada nuevo estado fisiológico (evolución, desarrollo, función) y su consiguiente estado de enfermedad (535;575). Este rápido desarrollo ha motivado también la aparición de una serie de valores y planteamientos éticos, legales y sociales íntimamente ligados a los grandes avances científicos. Todas estas disciplinas pretenden suministrar protección para el uso indebido de la información y lo que se ha llamado “discriminación genética” (www.genome.gov/PolicyEthics).

El reto actual, una vez alcanzada la secuenciación del genoma humano, es utilizar toda esta información potencial para mejorar la salud del ser humano y promover su bienestar. Es decir, el objetivo ahora pasaría por traducir esa

secuencia genética en mejoras del bienestar. Para lograrlo es necesario asegurar en investigación el máximo beneficio con el mínimo riesgo en lo que a experimentación con humanos se refiere.

En la actualidad nos encontramos en un momento más avanzado aún, y la tendencia es al estudio de redes de genes involucrados en los procesos celulares (576) y las enfermedades, en los que se intentan extraer los mecanismos bioquímicos y la regulación y sus mediadores para una mayor comprensión de la fisiología y la patología humana (577). Así se logra un enfoque más individualizado y se consigue estudiar no solo enfermedades extraordinariamente raras (la mayoría de las regidas por las leyes de Mendel) sino las patologías más frecuentes (572).

La investigación en genómica se divide en tres grandes bloques: genómica en biología, genómica en salud y genómica social que se asientan sobre el Proyecto Genoma (578). Se explican además otros 6 elementos muy importantes para cada una de estas áreas. Así el desarrollo tecnológico, la biología computacional, el entrenamiento de nuevos investigadores en estas habilidades, las implicaciones éticas, legales y sociales y la educación representarían un importante papel en los avances expuestos. De forma gráfica (Ilustración 11) Collins *et al* lo definen como un edificio cuyos cimientos serían el proyecto genoma, sobre el que se asientan los tres grupos y se intercalan los seis elementos.

Ilustración 11. El futuro de la genómica asentado sobre el Proyecto Genoma (578)



2.2.1 Trascendencia científica.

La gran cantidad de información estructural disponible, combinada con las numerosas funciones y combinaciones en genómica representan la fuente de información primordial para el desarrollo de la biología y la biomedicina actual. En ellas se esconde la complejidad de los seres vivos y el poder descifrarlas supondría el objetivo último de la ciencia contemporánea. Para ello es necesario realizar nuevos abordajes tecnológicos y conceptuales que impliquen el desarrollo de un listado detallado de cada uno de los componentes codificados en el genoma y la determinación de cómo todos estos componentes funcionan y se interrelacionan para permitir el funcionamiento de los seres vivos. Por último, la comprensión de cómo cambios en el genoma le permiten adoptar nuevas funciones.

Los pasos básicos para lograr este objetivo serían:

2.2.1.1 Una identificación minuciosa de los componentes funcionales y estructurales que se codifican en el genoma.

A pesar de la sencillez química del ADN su estructura resulta muy compleja y aún se entiende mal. De hecho únicamente un 1-2% de las bases codifican proteínas (579;580) y las secuencias de codificación de estas proteínas siguen sin estar bien establecidas. La parte no codificada se selecciona de forma activa, según se ha estudiado en el ADN del ratón, (581;582) lo que también se postula como fundamental desde el punto de vista funcional y seguramente controla los genes (tanto los que codifican proteínas como los que no) que regulan la dinámica en los cromosomas. Aún menos se conoce de las partes del genoma que engloban secuencias repetidas de DNA y que también parecen una parte relevante del complejo sistema de regulación de la expresión genética. La siguiente fase sería catalogar, caracterizar y comprender los elementos funcionales codificados en el genoma, a través de "part list", lo que supone un gran reto ya que elementos funcionales como las secuencias proteicas tampoco pueden ser comprendidos únicamente con la secuencia genética. Es decir, aún quedan posibles reguladores por descubrir, quizá moléculas de las que se desconoce su implicación. Los cambios epigenéticos, podrían ayudar en la dilucidación de las diferentes maneras por las que el ADN se codifica. Otro modo de investigar estos mecanismos sería el estudio evolutivo de las secuencias genómicas de distintas especies. Con el

estudio en vertebrados (579;582;583) se identificaron nuevas secuencias proteicas y entre los mamíferos (582) se hallaron similitudes en las regiones que no codifican proteínas, con papel funcional. Nuevos estudios podrían aclarar el campo al aislar las secuencias que no han variado con la evolución (584). Así mismo las secuencias exclusivas en las especies más parecidas al ser humano podrían, también ser útiles para conocer más acerca de nuestro genoma. Semejante complejidad exige el desarrollo tecnológico, computacional y humano necesario suficiente y proyectos como el ENCODE, están ya dirigidos a ese fin.

2.2.1.2 Desenmascarar las redes de organización interna y vías proteicas y definir su papel en los fenotipos celulares y de cada organismo.

Los genes y sus productos, lejos de actuar de forma independiente, crean complejas redes, vías y sistemas moleculares a través de los cuales se dirige el funcionamiento a nivel celular, tisular, de órganos y de organismos completos. La dificultad en la comprensión del funcionamiento global de los organismos sitúa a los científicos aún muy lejos de la verdadera comprensión de estos sistemas, más aún del ser humano. Para salvar estos obstáculos se ha comenzado por el estudio de seres vivos extremadamente sencillos como las bacterias (585) hasta llegar a los mamíferos. Para lograr este objetivo es necesario establecer la estructura de los genes y después la expresión de proteínas y a partir de ahí desentrañar las redes y las moléculas que puedan intervenir en el proceso así como su significado.

2.2.1.3 Desarrollar una explicación comprensible de la variabilidad que existe en la herencia del genoma humano

Los mayores avances en genética se han derivado del aislamiento de rasgos asociados a la variación de un único gen. Esta es la búsqueda continua de la genética que pretende relacionar variaciones en el ADN con cambios en el fenotipo. Sin embargo la mayoría de las enfermedades no se explican de una forma tan sencilla sino que en ellas se mezclan factores genéticos (en relación no solo a los genes sino también a sus productos) y no genéticos (la influencia ambiental). Las variaciones estructurales en el DNA del ser humano como pequeñas deleciones e inserciones y los llamados SNPs, son estudios

importantes en la comprensión de la variabilidad (558) para lo que se ha creado el proyecto HapMap que identifica haplotipos y SNPs.

El conocimiento de los mecanismos por los que se establece la variabilidad, su definición desde seres más sencillos hasta el ser humano y su descripción en estados fisiológicos, nos aproximarían al conocimiento de los estados de enfermedad y respuesta a fármacos.

2.2.1.4 Entender la variabilidad entre especies a lo largo de la evolución y los mecanismos subyacentes

Para la mejor comprensión del genoma humano es necesario el estudio evolutivo y la observación de las variaciones genéticas que, por ensayo-error han ido apareciendo a lo largo de cientos de millones de años. El ADN, por tanto, es una estructura dinámica y para entender su conformación y funcionamiento actual son muy útiles los estudios interespecie. Estos permitirían el descubrimiento de los mecanismos de selección, mutación y reparación que también son básicos en la aparición de enfermedades y cuyo conocimiento actual es muy limitado.

2.2.1.5 Desarrollar políticas que faciliten el uso común y fácil acceso a la información acerca del genoma tanto en investigación como en clínica

Dentro del cumplimiento de la propiedad intelectual y de comercialización sería ideal el libre acceso a la información de científicos, proveedores de salud y público en general, para una perfecta puesta en marcha de la investigación genómica.

2.2.2 Trascendencia médica-psiquiátrica.

Los últimos avances en genómica unidos a la secuenciación del genoma humano suponen una situación óptima para el descubrimiento y la investigación de la genética en la enfermedad. También permite aislar los factores ambientales que pudieran favorecer las distintas patologías, lo que sería de gran relevancia en prevención, diagnóstico y tratamiento. De hecho esta era una de las motivaciones en el desciframiento del genoma (586) aunque ahora solo falta concretar cómo este objetivo va a llevarse a la práctica. El objetivo es desarrollar técnicas que permitan mejoras en salud y que eviten daños potenciales. Las técnicas deben capacitar a los investigadores para identificar vías y genes que se relacionen con la salud y la enfermedad así

como su interacción con los factores ambientales. También se pretende desarrollar métodos genéticos de diagnóstico y predicción de susceptibilidad a la enfermedad que incluso permitieran diagnóstico precoz, previsión de respuesta a fármacos y una clasificación molecular de los trastornos. Este progreso ya ha comenzado a dar sus frutos (578) y existen varios ejemplos, pero aún queda mucho camino por hacer.

Los puntos básicos en el recorrido hacia estos objetivos serían:

1. El desarrollo de herramientas consistentes para identificar el papel de la genética en la enfermedad y en la respuesta a los fármacos.

En la actualidad se conoce que la mayoría de las enfermedades no están determinadas por una variación alélica sino que están condicionadas por un conjunto de muchos genes y circunstancias ambientales que modifican la susceptibilidad y también la respuesta a tratamientos. La clarificación de estas diferencias que favorecen la enfermedad es compleja por la difícil definición de fenotipos, de exposición ambiental (cualitativa y cuantitativa) y los obstáculos tecnológicos, aunque existen proyectos como el HapMap e investigación en tecnología para intentar solventarlos. También se desarrollan estrategias para identificar los alelos implicados en las enfermedades más comunes, que al contrario de lo que se creía son alelos poco frecuentes (587). También es útil, un vez definidos los fenotipos desde la clínica, integrar la información genética con estos hallazgos (578).

2. El estudio de la interacción entre genes, así como la de estos con el ambiente y estudios de cohortes extensas seguidas a largo plazo.
3. El desarrollo de herramientas que permitan identificar variantes genéticas, que supongan mecanismos de protección y resistencia a enfermedades.

Aunque tradicionalmente la investigación genética se ha centrado en la búsqueda de genes que predispongan para la enfermedad, también es muy interesante el estudio de aquellos factores que protegen al individuo, especialmente en situaciones de exposición a factores de riesgo ambiental. Una de las formas de estudiar estos factores protectores y buscar los alelos responsables sería el seguimiento de una cohorte suficientemente amplia formada por individuos

extraordinariamente sanos, y compararlos con pacientes en enfermedades como cáncer, diabetes, etc. Otra vía para estudiar estos factores de protección sería el estudio de aquellos individuos en riesgo alto de padecer una enfermedad pero que nunca llegan a desarrollarla (por ejemplo individuo obeso, sedentario, hipertenso y diabético que no presenta enfermedad cardiovascular).

4. Desarrollar aproximaciones genéticas para determinar susceptibilidad, lo que permitiría la detección precoz de enfermedades y predicción de respuesta a fármacos, así como el establecimiento de una clasificación molecular de los estados de enfermedad.

Todos los descubrimientos genéticos en lo referente al riesgo de padecer una enfermedad pueden traducirse en términos de medicina preventiva. Así mismo el conocimiento de antemano de una excelente respuesta a un fármaco o importantes efectos secundarios podría tener una aplicación directa en la clínica diaria. Para lograr llevar esto a la práctica tendría que conseguirse determinar un riesgo concreto asociado a una variante concreta del gen (normalmente con resultados de riesgo sobreestimado en estudios iniciales)(588). Por otro lado sería necesario una serie de mejoras tecnológicas que permitan abaratar el proceso de búsqueda de genotipos (por ejemplo "*Quantum leaps*"). En el aspecto ético de la aplicación sería importante estimar posibles variaciones en la conducta médica, asegurar que en la clínica sólo se utilicen las técnicas validadas por la investigación y útiles para el enfermo y educar acerca de esta nueva forma de prevención tanto a los profesionales de la salud como a la población general.

5. Por otro lado la genética también ofrece la posibilidad, tras la realización de análisis sistemáticos de mutaciones, cambios epigenéticos, expresión génica, expresión proteica y modificación proteica, de establecer una nueva taxonomía de las enfermedades que sustituyera a la empírica y observacional que existe en la actualidad. Así se han elaborado reclasificaciones aplicadas con este criterio a ciertos tipos cánceres (589) y a las enfermedades neuromusculares (590).
6. Todos estos conocimientos genómicos favorecerían la detección precoz de enfermedades con el significado coste-beneficio que esto supone.

Ejemplos de métodos en desarrollo para esta prevención primaria serían el análisis de la expresión genética en leucocitos circulantes (por ejemplo para predecir respuesta a fármacos), análisis proteico de fluidos corporales y avances en el análisis molecular de biopsias tisulares. El estudio exhaustivo de las proteínas séricas también es prometedor en este sentido.

7. Utilizar todos estos conocimientos (vías, genes) para el desarrollo de un nuevo arsenal terapéutico y aproximaciones de la enfermedad.
8. El conocimiento genómico disponible está infrautilizado por la industria farmacéutica (591) y lo mismo ocurre con las nuevas vías descritas a través de los avances en genética, cuyo conocimiento podría servir para un mayor desarrollo farmacológico.
9. La llamada “genómica química” (592) es un ejemplo de la aplicación de la genética en el desarrollo de herramientas terapéuticas. Dispone de grandes bibliotecas de pequeñas moléculas (componentes naturales, aptanos o productos de química combinatoria) que se estudian como posibles reguladores de productos génicos, vías o proteínas. La industria farmacéutica utiliza frecuentemente este sistema en los primeros pasos del desarrollo de fármacos aunque es frecuente que, más adelante, las moléculas deban ser modificadas. Sería recomendable el desarrollo de mejores tecnologías así como el acceso de la información también para investigadores que se preocupen de enfermedades menos frecuentes y por tanto no rentables. Un ejemplo es la descripción de las presenilinas en el Alzheimer tardío que desarrolló nuevas opciones de tratamiento (593).
10. Determinar cómo se maneja en el contexto clínico la información acerca del riesgo genético y cómo influye en los comportamientos y estrategias aplicadas a la salud. También es importante establecer la influencia de estos conocimientos en costes y beneficios de salud.
11. La información acerca del riesgo genético tiene como objetivo mejorar la salud pública y la salud del individuo. Estos pasos pretenden que el individuo posea información acerca de su riesgo personal basado en su genoma y que utilice esta información para aplicar medidas preventivas dirigidas o un plan terapéutico con el que colabore. Esto mejoraría su

estado de salud y disminuiría los gastos que hubieran sido ocasionados por él en materia de sanidad.

12. Desarrollar herramientas basadas en la genética que mejoren la salud común.
13. En la actualidad existen grandes diferencias en los niveles de salud y acceso a la sanidad entre la población en determinados países del mundo. Uno de los objetivos del desarrollo de la genética sería, también acortar estas distancias aunque, muchos autores plantean hasta que punto es la misma genética la que a veces sitúa a los individuos en los estratos sociales más bajos (578). En cualquier caso es necesario el desarrollo de mayores estudios acerca de la relación entre disparidad en salud y genómica, teniendo en cuenta factores como las diferencias socioeconómicas, cultura, discriminación y conducta que afectarán a la salud, dieta, exposición ambiental y genética.

Los avances genéticos podrían utilizarse en pro de los países en vías de desarrollo. Un ejemplo es el estudio de la malaria y sus vectores (genoma del anopheles y del plasmodium (594) (595)), para el desarrollo de nuevas terapias. Para un acceso libre e igual se debería fomentar el desarrollo, aumento de los propios recursos, investigación, etc en los sectores más deprimidos. Pero en los países desarrollados también se discrimina a las minorías étnicas, población rural, etc que en muchos países, aunque no en España, no disfrutan del mismo acceso a los recursos.

2.2.3 Trascendencia ética-social.

Los últimos hallazgos genéticos han provocado un importante debate en la sociedad, que ha afectado a todos los niveles. Aunque su principal objetivo sea el de la mejora de la salud, también puede producir otros potenciales beneficios en la sociedad por lo que su importancia supera las barreras de lo estrictamente científico. El establecimiento de políticas acerca de estos temas que preocupan a la sociedad es fundamental para el desarrollo acompasado. La investigación en genómica orientada hacia fines más sociales o sociológicos debería encargarse fundamentalmente de estudiar el impacto de la genómica en aspectos como la raza, la etnia, el parentesco, la normalidad y la

enfermedad y las características definitorias tanto del grupo como del individuo. Pero son los científicos los que, en primer lugar son los encargados de interpretar lo 2,9 billones de nucleótidos que codifican el DNA humano, y más tarde, los médicos, los encargados de interpretar esas secuencias en sus pacientes en la clínica diaria. En un primer momento, existió la preocupación acerca del potencial mal uso que pudiera hacerse de esta información o del significado que el DNA individual pudiera tener, en el sentido determinístico. Una vez superadas las visones deterministas (578), la población general también percibe posibles cambios en la vida diaria, sobre todo en lo que afecta a la potencial obligación de someterse a tests genéticos que no siempre les beneficiarían. Así resulta necesario elaborar políticas que evalúen la investigación en genómica, estableciendo sus posibles consecuencias nocivas y planteando límites éticos.

Para ello deberían desarrollarse:

1. Políticas claras para el uso de la genómica tanto en ambientes clínicos como en otros contextos.

La población está muy interesada en el avance que la genética puede producir pero también muy preocupada por el mal uso que se pueda hacer de esta información individual, sobre todo en el ámbito laboral y los seguros. Para evitar estos abusos se han realizado diferentes estudios (596) y se han publicado en Estados Unidos fórmulas que defienden al individuo en este sentido (597-599) aunque estos protocolos no se han traducido en leyes (actualmente el congreso está estudiando legislar en este sentido). Existe un acuerdo en la absoluta validación de los tests genéticos así como la comprobación estadística de su utilidad en términos de salud, antes de comercializarlos. No obstante, muchas páginas web ofrecen ya tests de este tipo pero sin ninguna base científica con el objeto de vender “fármacos alternativos” a la medicina tradicional (578).

Aunque se han elaborado protocolos de investigación y clínicos acerca del uso de tests, de los consentimientos y de otros temas controvertidos aún existen campos no clarificados. Se recomienda especial cautela en el uso de esta información más allá de la intención de mejorar la salud

2. Entender la relación entre genómica, raza y etnia, y su significado.

La relación de los genes con la raza y la etnia debe entenderse siempre unida a otros factores sociales y culturales. Existe el riesgo de que, continuando una larga historia de prejuicios y discriminación racial, la genética llegue a usarse para marginar y discriminar a grupos de población que compartan ciertas características. Incluso antes de la finalización del proyecto genoma, tuvo lugar un juicio en estados Unidos por una empresa que obligaba a sus empleados a someterse a tests genéticos (600). Para evitarlo se establecen las medidas necesarias junto a educación de la población general e investigación acerca de la identidad de grupo.

3. Encontrar las relaciones entre genómica y los rasgos y comportamientos humanos, y entender su significado.

Los genes condicionan otras muchas características humanas, además de la enfermedad. Entre ellas los comportamientos y los rasgos de personalidad. Sin embargo es demasiado simplista creer que no existen otras influencias ambientales en estos complejos fenotipos y la investigación es quien debe aclarar estas interacciones. Así se evitarán conclusiones erróneas como las establecidas respecto a la orientación sexual o la inteligencia (578). Esto exige el esfuerzo en mejorar la investigación, para evitar malentendidos y estigmatizaciones en el futuro.

4. Definir límites éticos

La genética puede constituir un gran avance para la ciencia, la salud y la vida. Este potencial uso de la investigación tiene que ser sin embargo limitado y muchos de sus aspectos ya son cuestionados por distintos estratos de la sociedad. Los límites varían según la sociedad y la cultura, aunque es preciso que existan políticas que controlen la investigación y la aplicación de la genética.

2.2.4 Elementos implicados en el desarrollo de la investigación genética:

Entre estas tres aplicaciones de la genómica, sustentadas en la figura sobre el proyecto genoma humano, se sitúan los 6 elementos implicados en el desarrollo de la investigación genética:

- **RECURSOS:** Una de las fundamentales características del PGH es el desarrollo de una amplia base de datos, con libre acceso que,

combinada con la última tecnología y gracias a la investigación basada en genómica, continúa produciendo nuevos descubrimientos.

- **DESARROLLO TECNOLÓGICO:** los sistemas de marcadores, reactivos, secuenciación y clonación han ido avanzando a lo largo del desarrollo del PGH. Nuevas y prometedoras técnicas surgen para el estudio de elementos funcionales no proteicos, estudios in vivo de la expresión génica y modulación, monitorización de proteínas, aplicación de haplotipos, métodos de imagen que desarrollan sistemas no-invasivos para conocer el fenotipo molecular, etc...
- **BIOLOGÍA COMPUTACIONAL:** El aumento del número y la complejidad de los datos que surge con el avance de la investigación biológica, hacen imprescindible el desarrollo de la biología computacional, para permitir un manejo adecuado de la información. Esta doctrina crea incluso hipótesis y posee recursos para probarlas mediante aproximaciones experimentales. Mediante la biología computacional se pretende, entre otras cosas, estudiar el efecto de los factores ambientales o “no-genéticos”, y las interacciones genes-ambiente en la salud y la enfermedad. En este sentido serían aplicables las técnicas de minería de datos utilizadas en la presente tesis, y acerca de las cuales se profundiza en próximos apartados (6.8.,7.2)
- **ENTRENAMIENTO:** El desarrollo de la genómica exige la formación de científicos, clínicos y becarios con capacidad para comprender los sistemas biológicos y la relevancia del proyecto en el beneficio del ser humano. Para ello sería necesario formar a los participantes en habilidades computacionales, una serie de doctrinas interdisciplinarias como matemáticas, física, estadística, bioquímica, ciencias sociales, etc y coordinar el nivel individual con el social y el global de cada disciplina. Sería óptimo establecer una formación que permita abordar diferentes perspectivas y puntos de vista.
- **IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES Y SOCIALES:** Dado el impacto social de la genómica y a partir de lo elaborado en esta disciplina en los últimos diez años, existe una promoción de la investigación también en este sentido. A partir de aquí se crean las bases para establecer

políticas adecuadas, bases éticas para investigadores y clínicos y también una idea para la población general. Así se pretende continuar el desarrollo de los más altos niveles científicos respetando y considerando el beneficio del ser humano en general. También permite evaluar nuevos métodos e ideas y dotar a la sociedad de unas bases al respecto.

- EDUCACIÓN: de los profesionales de la salud y el público en general acerca de la interrelación de la genética y los factores ambientales en los estados de salud y enfermedad para aplicarlos sobre uno mismo. Existen modelos con estos objetivos, pero requieren un mayor desarrollo. La aplicación de estas medidas pasa por su introducción desde los colegios hasta los medios de comunicación.

2.2.5 Conclusiones

The National Human Genome Research Institute (NHGRI), que ha puesto en marcha toda esta línea investigadora a partir del fin del Proyecto Genoma Humano (PGH) pretende llevar a cabo todos estos puntos principales. En segunda línea de investigación se plantean, también otros objetivos. Entre ellos se encuentra la continuación del almacenamiento de datos genéticos: la secuenciación del DNA de otros seres vivos, mamíferos, invertebrados... para estudios filogenéticos y el proyecto haplotipo humano (Hap Map), realizado entre varias instituciones privadas con el fin de extraer más información acerca de la variabilidad genética. Existe también un proyecto piloto, "ENCODE" que pretende hacer listados de las distintas partes del genoma ("*Part list*") a través de nuevas técnicas para identificar códigos, unidades de transcripción y estudiar funciones. También se observa un esfuerzo en la mejora tecnológica para perfeccionar la secuenciación, el estudio de la variabilidad genética, las proteínas y sus funciones, las vías y redes de organización en el genoma y su contribución en la enfermedad. La política de estas investigaciones sigue siendo el libre acceso a estas bases, disponibles en la red (578). Así mismo se pretende la investigación aplicada a la sociedad y hacer hincapié en los factores éticos, legales y sociales. Para diferenciar los factores puramente genéticos también se propone un estudio más detallado de los no-genéticos o ambientales. Todas estas investigaciones, que tan rápidamente han dado fruto, quieren promover la cooperación entre distintos miembros de la comunidad

científica para lograr el máximo beneficio. A pesar del rápido desarrollo de las eficaces técnicas disponibles en genética aún sería esperable un procesamiento más rápido, más barato y capaz de extraer mayor número de datos.

Es necesario señalar que, la consecución del Proyecto Genoma Humano, es sólo el primer paso para la comprensión de la genética, que se desarrollará a través de la investigación en los campos referidos biológico y biomédico, salud y sociedad con el fin de lograr el bienestar y el nivel de salud máximo del ser humano.

La complejidad en genética, como ya se ha visto, no está basada en el número ni en la variabilidad estructural (solo un 0,1% entre individuos de la especie humana) de los genes sino que existen fenómenos más complicados como los polimorfismos, la duplicación, etc que aumentan las posibilidades y combinaciones de todos esos genes y sus productos (incluyendo reguladores y otros elementos funcionales). Así no solo la genómica sino también la proteómica son esenciales para la comprensión de las enfermedades y su mejor manejo. La clave está en que ciertas observaciones clínicas proporcionan el contexto ideal para comprender el funcionamiento genético integral (con las leyes de Mendel se identificaron unos 1000 genes causantes de enfermedades). Como la mayoría de las enfermedades actuales, entre ellas las psiquiátricas son poligénicas, se sigue investigando en los modos de transmisión de la patología, y se han definido procesos en los que se repiten tripletes como la enfermedad de Huntington y el síndrome X frágil (601), enfermedades en las que existen alteraciones en fenómenos epigenéticos, como el *imprinting* en el Prader-Willi (602;603), anomalías en los genes mitocondriales, responsable de enfermedades como MELAS (604) y mosaicismos (o mutaciones somáticas) en el síndrome de Mc Cune-Albright (605). Además en el Prader-Willi se ha descrito una alteración en la síntesis del RNA y no en la proteína que lo codifica lo que pone de manifiesto la potencial importancia del RNA y sus modificaciones en el estudio y comprensión de las enfermedades (565)(Tabla 17).

2.3 Estructura del genoma humano

La secuenciación del genoma humano ha sido considerada por algunos el comienzo de una “nueva medicina de Vesalio”. Varios autores han utilizado esta metáfora para señalar la trascendencia del descubrimiento del genoma para la medicina y la ciencia actual, y el cambio conceptual que se experimentará a partir de entonces. Esta importancia de *de corporis humani fabrica* para la macroanatomía de 1543, es comparable al impacto que tendrá el Proyecto Genoma Humano, a nivel microanatómico, en el siglo XXI (572). El orden cronológico en el que se ha ido avanzando en el estudio de la genómica, se corresponde con el orden estructural del genoma: desde la citogenética clínica (cromosomología) a partir de los 50, la posterior descripción de los genes dentro de los cromosomas en los 60, y más tarde la definición del DNA dentro de los genes (que comenzó en los 70). La genética previa a 1956, es la genética mendeliana.

2.3.1 Cromosomología o clínica citogenética.

Los avances de la citogenética se pueden resumir en una serie de hitos científicos, que, a lo largo de la historia de la genética han ido acompañando a los avances técnicos. En 1953 Watson y Crick describieron la estructura en doble hélice del DNA (606), pero hasta tres años después no se halló el número exacto de cromosomas, 46 en total, en que se distribuye el material genético diploide (607). Esta fecha precisamente, 1956 marca el comienzo de la genética médica y a partir de aquí se empiezan a descubrir y estudiar las enfermedades cromosómicas. La primera descrita es el síndrome de Down (originariamente llamado mongolismo), trisomía del cromosoma 21, y, a continuación se definen otras en los cromosomas sexuales como el síndrome de Turner o el de Klinefelter. En los 60, y siempre progresando gracias al avance de las técnicas, se definen la trisomía 13 y la 18. El siguiente hito en la citogenética es el hallazgo de una alteración cromosómica en la leucemia mieloide crónica, lo que supone una confirmación precoz de la teoría de Boveri's o teoría cromosómica en el cáncer (608). El primer cromosoma alterado en células hemáticas malignas que se descubrió fue el llamado cromosoma Philadelphia (609). Desde entonces se han descrito más de 100 enfermedades de este grupo con sus alteraciones cromosómicas

correspondientes. En 1966 el estudio genético de los cromosomas intraútero se convierte en una realidad y se hace posible, con la amniocentesis el diagnóstico prenatal. Otro importante avance técnico en la cromosomología es el estudio de bandas genéticas dentro de los cromosomas, que permiten el estudio de pequeñas microdelecciones y reorganizaciones cromosómicas. A partir de este hallazgo se empieza a correlacionar el cariotipo y el fenotipo y se describen nuevos síndromes de microdelección como el síndrome de Williams o el de Di George. En los últimos años, con las técnicas de hibridación in situ, se han seguido describiendo delecciones en los cromosomas pero existen otras muchas técnicas que permiten un progreso cada vez más rápido (Ilustración 12):

Tabla 19. Hallazgos en citogenética desde el nacimiento de la Genética Médica.

Hallazgos	Significado
1953 Descripción de la doble hélice Watson y Crick	Descripción de trastornos autosómicos: síndrome de Down , y sexuales: síndrome de Turner y de Klinefelter
1956 Definición del número de cromosomas humanos: 46. Material diploide	
1960	Se describen nuevos síndromes: trisomía 13 y 18
Alteraciones cromosómicas en la leucemia mieloide crónica.	Confirmación precoz de la teoría cromosómica del cáncer de Boveri
Hallazgo del CRS Philadelphia	Translocación de cromosoma 9 al 22. Definición de unas 100 alteraciones cromosómicas relacionadas con enfermedades hematológicas malignas.
1966 Estudio de cromosomas en medios celulares	Diagnóstico prenatal intraútero: amniocentesis
1970 Técnicas de “banding” de cromosomas	Identificación de delecciones pequeñas y reorganizaciones de los cromosomas
Correlación cariotipo/fenotipo	Descripción de los síndromes de Williams y Di George
Últimos 20 años Avances técnicos	Técnica de hibridación in situ Nuevas aplicaciones para el estudio clínico del cariotipo

2.3.2 Mapa Genético

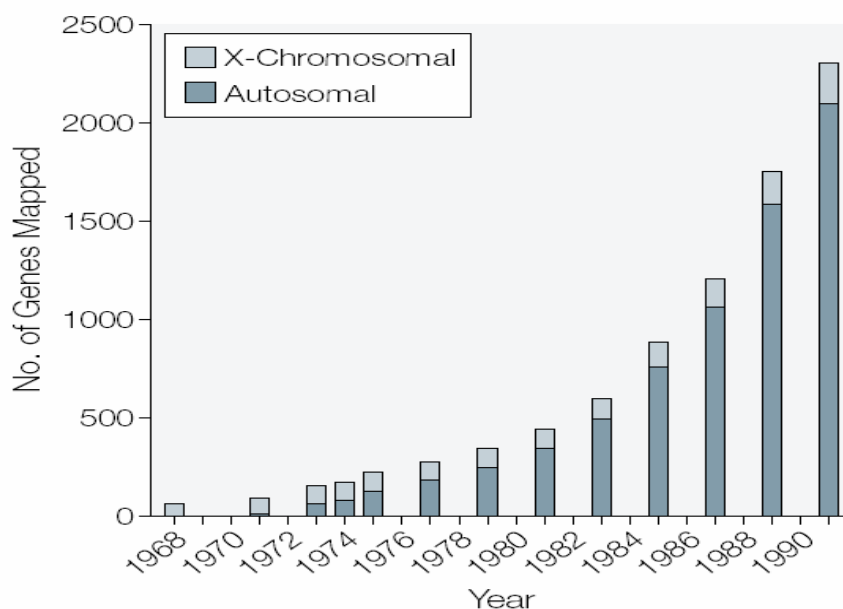
El primer gen que se describió fue el del daltonismo, y con él la herencia autosómica recesiva ligada al sexo, y la constitución cromosómica XX o XY para sexo femenino y masculino respectivamente. Este descubrimiento, junto a la descripción de otras enfermedades con este mismo mecanismo hereditario, culminó en la publicación, en 1968, de la segunda edición de "*Mendelian Inheritance in Man*" o "*la Herencia Mendeliana en el hombre*". Sin embargo, aunque se conocieran los genes, no fue hasta 1973 cuando se localizó la situación regional de éstos dentro del cromosoma, labor que comenzó con la situación del gen de la ceguera de los colores y de la deficiencia de 6GPD en el final del brazo largo del cromosoma X (610;611). Poco a poco se fueron elaborando mapas genéticos en los cromosomas (Ilustración 12). En los 70 el mayor progreso se logró gracias al estudio interespecie, con híbridos celulares de hombre y ratón, así por ejemplo se localizó el gen de la timidina kinasa en el cromosoma 17 (612). La genética molecular marcó el avance rápido de la localización de los genes con varias técnicas. En primer lugar proporcionó probandos de DNA que en los híbridos aparecían directamente, es decir, no necesitaban expresarse y también aportó probandos marcados (con radiactividad y más tarde fluorescentes) para hibridación in situ de los cromosomas, fiable para genes con una sola copia (613). Pero el avance más importante es el de la utilización de marcadores de DNA para estudios de asociación familiar (614). Estos marcadores comenzaron incluyendo "*restriction fragment length polymorphisms*" (*factores de restricción de polimorfismos*), después "*variable number tandem repeats*" (*repeticiones en tandem de número variable*), microsatélites o "*short tandem repeats*" y recientemente polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs).

Cuando se propuso por primera vez el Proyecto Genoma en 1985, se habían identificado unos 700 genes y algunos de ellos se habían localizado regionalmente en el cromosoma (grupo sanguíneo, enzimas...). Una parte de estos cromosomas localizados pertenecían a enfermedades de las que se desconocía su mecanismo, y en este caso es, precisamente, donde la genética ha sido más aplicable a la clínica (615) gracias a los marcadores de ligamiento. La primera enfermedad que se localizó dentro de su cromosoma correspondiente gracias a las técnicas de ligamiento fue la enfermedad de

Huntington. En la actualidad sería posible realizar un diagnóstico prenatal y premórbido al respecto, con las dificultades éticas que esto pueda plantear (572). Otra aplicación muy útil es la clonación de posición (616), en la que mediante marcadores que se unen al locus de la enfermedad, se busca en el gen una mutación que cosegregue en la familia con el trastorno mendeliano. En los casos en que el lugar ya ha sido asignado a otro gen se llaman genes candidatos. Las enfermedades pioneras en ser situadas en el mapa de este modo fueron la enfermedad de Duchenne (617), el retinoblastoma (618) y la fibrosis quística (619).

La utilidad de este mapa genético en medicina consiste en que, una vez localizada la región del cromosoma correspondiente a cierta enfermedad se podrían crear tests de DNA específicos para el diagnóstico de esa dolencia, y se facilitaría la determinación de las alteraciones fisiopatológicas, las relaciones genotipo/fenotipo, y así abrir posibilidades de prevención y tratamiento.

Ilustración 12. Progresión en la localización geográfica de los genes a lo largo de la historia del descubrimiento del Genoma Humano(572).



2.3.3 La secuenciación del genoma humano.

El DNA se descubrió en el siglo XIX y se identificó como material genético en estudios con neumococo (se comprobó que las diferencias entre los distintos neumococos radicaban en su DNA). Más tarde Watson y Crick, mediante

estudios de refracción de rayos X deducen la estructura de la doble hélice (1953) y en 1966 se averigua la codificación del DNA en tripletes de nucleótidos que corresponden a cada aminoácido. El descubrimiento de las enzimas de restricción, que actúan sobre el DNA cortándolo en determinados puntos, también supuso un avance útil para el estudio de los fragmentos del DNA y sus funciones (572). La tecnología del DNA recombinante apareció a principios de los 70 y permitió que los genes transferidos a los plásmidos bacterianos pudieran ser clonados en grandes cantidades. Estas técnicas de secuenciación han ido mejorando, con las contribuciones de distintos autores (620) aunque el método empleado por el Proyecto Genoma Humano es básicamente el método dideoxi de Sanger (621), con los debidos avances técnicos computacionales y de eficacia.

La primera secuenciación en DNA humano, en 1981, correspondió al DNA mitocondrial, formado por 16.569 nucleótidos (622) y a partir del cual han surgido distintas propuestas e intentos de secuenciación del DNA nuclear. Una de las primeras realizada por el departamento de energía de los Estados Unidos, responsable en materia de radiación y mutaciones genéticas en relación con el cáncer. Es precisamente, en el estudio de las enfermedades malignas desde donde el proyecto recibe más ayudas y promete los resultados más alentadores. El PGH se inicia, oficialmente el 1 de octubre de 1990 (623) en Estados Unidos y el instituto nacional de investigación junto a la academia nacional de ciencias(NRC/NAS)estiman la duración del proyecto entre 15 y 20 años, con un presupuesto de unos 200 millones de dólares al año. Métodos como la reacción en cadena de la polimerasa, el descubrimiento de los cromosomas artificiales, los plásmidos bacterianos y más tarde los microsatélites, marcaron el avance de las técnicas de clonación y marcadores genéticos (624;625).

El proyecto inicial también aconsejaba aclarar el mapa de genes, antes de realizar una secuenciación exacta (debido, fundamentalmente a problemas técnicos) y avanzar en la secuenciación del genoma humano, de forma paralela al avance en la secuenciación del DNA de otras especies (proyectos que también estaban en marcha en el mismo momento). Un método útil para la secuenciación y la genómica comparativa entre especies, fue la utilización de

“*expressed sequence tags*” (ESTs), que consiste en la creación de DNA a partir de RNA, gracias a la transcriptasa inversa.

El primer organismo independiente en el que se definió el DNA completo fue la bacteria *Haemophilus influenzae* (626). Para ello se utilizaron técnicas de segmentación, clonación y reensamblaje que fueron útiles también para descubrir el genoma de *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Treponema pallidum*. Más adelante, otros autores secuenciaron el primer organismo eucariota (627), al que siguió el primer organismo pluricelular (el nematodo *Caenorhabditis elegans*) (628), hasta que en el año 2000 se publicara la secuencia génica de la mosca *Drosophila melanogaster* (534).

Las técnicas empleadas en estos estudios de clonación, reensamblaje y randomización fueron las propuestas por la compañía privada Celera Genomics Inc para trabajar a nivel industrial en la preparación de clones, secuenciación y reensamblaje, de forma automatizada y computerizada, para la aplicación en el DNA humano. Para ello se utilizó el DNA de 5 individuos pertenecientes a ambos sexos y distintas etnias (530). El proyecto contó con la participación de otros países como Reino Unido, Francia y Japón. Los datos están disponibles para investigadores, laboratorios farmacéuticos y otros laboratorios bajo suscripción. Los resultados de estos proyectos se publicaron simultáneamente. Los del grupo Celera en la revista Science y los del otro grupo con participación norteamericana, británica, francesa y de Japón fueron recogidos en la revista Nature (530;532;533).

Como se ha señalado con anterioridad, los hallazgos resultaron decepcionantes en cuanto al número de genes descritos (aproximadamente la mitad de los esperados), y suponían únicamente el doble de número de genes que un simple organismo unicelular. Sin embargo la complejidad del ser humano se refleja en la codificación proteica que, por distintos mecanismos (genes simples, *splicing* del RNA, modificaciones postranscripcionales y postransaccionales, proteínas heterómicas, etc), permite crear a partir de un mismo número de genes, una diversidad de proteínas 10 veces mayor. Este viraje del gen a la proteína ha marcado un cambio de atención desde la genómica a la proteómica.

Una importante aportación del PGH es también, la distribución irregular de los genes dentro de los cromosomas, concentrados sobre todo al final de los

brazos cromosómicos. Existen, así mismo cromosomas especialmente densos como el 19 y el 22 (con mayor número de genes secuenciados y más contenido guanina-citosina respecto a adenina-timina) y otros más pobres como el 13,18 y 21 (precisamente los cromosomas involucrados en las únicas trisomías compatibles con la supervivencia).

2.3.4 “La patología genética”

Los hallazgos estructurales en genética, no han tenido la aplicación médica esperada, aunque han sido fundamentales para comprender la verdadera variabilidad, la proteica. Incluso en esta interpretación de los resultados de la investigación genética, es aplicable la metáfora de la anatomía, en la que de lo estructural se pasa a lo funcional (629).

En la ilustración 13 (572) se puede apreciar cómo en los últimos 40 años se ha producido un aumento de las publicaciones acerca de genes y de enfermedades genéticas en revistas (MIM) y on-line (OMIM). En estos resultados se objetiva que frecuentemente un único gen, está relacionado de diferentes maneras con múltiples enfermedades, avalando la teoría que centra la variabilidad más en el proteoma que en el genoma. En la Ilustración 14 (572) se observan en primer lugar las identificaciones gen-enfermedad en las dos últimas décadas, y en la segunda parte se recogen las enfermedades genéticas localizadas a nivel DNA. Así se comprueba que el número de enfermedades identificadas supera al de genes asociados a una enfermedad, lo que de nuevo se corresponde con la hipótesis “un gen, varias proteínas”.

Ilustración 13. Evolución de los descubrimientos en herencia mendeliana en el ser humano. Publicaciones acerca de genes-enfermedades genéticas (MIM) y su versión on-line (OMIM) (572)

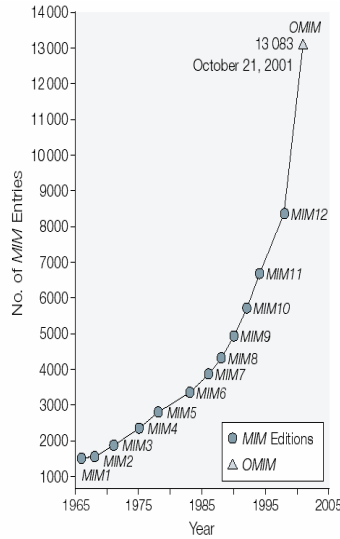
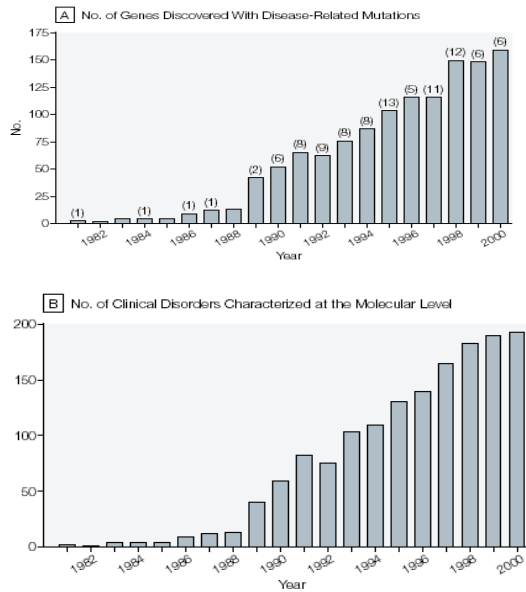


Ilustración 14. Publicaciones acerca de enfermedades genéticas de transmisión mendeliana a lo largo del tiempo. Cada punto corresponde a un trastorno. Enfermedades relacionadas con mutaciones genéticas [A]. Enfermedades caracterizadas a nivel molecular [B](572)



2.3.5 El futuro de la genética: de genómica a proteómica. Desde la herencia mendeliana a las enfermedades multifactoriales y la herencia poligénica.

Existen aún muchas áreas de desconocimiento en la genética. Aunque se hayan identificado los genes aún no se conocen todos los productos proteicos, o sus funciones y menos aún las relaciones entre unas y otras. Tampoco se han identificado las variaciones entre los distintos seres humanos ni todas las correlaciones entre variabilidad estructural y fenotipo. La reorientación de la genética desde la genómica a la proteómica y el descubrimiento de que la complejidad humana está más allá de la composición de los genes. Esta nueva visión de la genética también permite el estudio no sólo de las enfermedades mendelianas en las que se centraban la investigación inicial (y que no explica la mayor parte de las enfermedades más comunes), sino también el avance científico en los trastornos que más afectan a la especie humana y que se relacionan con múltiples factores biológicos. Así se estudian alelos que predisponen o protegen frente a ciertas enfermedades y marcadores estructurales de enfermedad, entre los que destacan las variaciones de un solo nucleótido. Esto permitirá la aplicación de la genética en las enfermedades comunes y resultará mucho más eficaz para el avance en biomedicina, logrando mejoras en la salud de la especie humana.

2.4 Concepto de ambiente

2.4.1 Ambiente y ambientoma

2.4.1.1 Conceptos y relación genoma-proteínoma-ambientoma.

El término genoma, como ya se ha visto, se refiere al conjunto total de genes de una especie, es decir a secuencias de DNA (630). Se ha definido como el material genético ensamblado total para una forma de vida o como la dotación completa de moléculas de DNA o de cromosomas mínimas para constituir un individuo vivo (631). En otras palabras, es la dotación genética total de los organismos vivos. La genómica se encarga del estudio de las funciones y estructuras del genoma (632). El término ambientoma (del inglés *envirome* o *environome*) se refiere, sin embargo, al conjunto total de factores ambientales (condiciones y procesos) que influyen en la salud del individuo y que actúan sobre los riesgos de morbilidad y mortalidad. La “ambientómica” del mismo modo que los dos términos anteriores, correspondería al estudio de estructura

y funciones del ambientoma. En el ambientoma se agrupan factores predisponentes como exposición intrauterina a agentes teratógenos, origen familiar o vecindad y desencadenantes como estresores sociales o crisis interpersonales (630).

El proteoma es definido como la dotación proteica total del genoma. Otros autores han afirmado que es la base de datos completa de la expresión proteica (631). No solo de proteínas individuales sino también de sistemas proteicos. Según esta línea de pensamiento se considera que, la proteómica relaciona información de la secuencia de DNA con la expresión de RNA y la expresión proteica (633).

Una de las aplicaciones inmediatas de estas nuevas ciencias, en la investigación básica consiste en el objetivo unánime de buscar genes que se regulen (en sentido positivo o negativo) con ciertas exposiciones ambientales, por ejemplo drogas o componentes de sustancias. La consecución de este objetivo lograría un avance rápido de la industria farmacéutica en la identificación de sustancias eficaces para ciertas enfermedades intratables en el momento actual (631).

Pero el verdadero reto es la comprensión del papel del ambientoma tanto en el genoma como en el proteoma, ya que aunque en medicina existen modelos de enfermedades en los que se hipotetiza sobre el papel del ambiente, no se dispone de estrategias regladas. Estos métodos permitirían la búsqueda de los aspectos del ambiente humano capaces de modificar el riesgo de herencia actuando sobre los genes (586;633). Varios autores coinciden en la afirmación de que el genoma se desarrolla de acuerdo con el ambiente, su expresión es modificada por factores externos e incluso el genoma determina el ambiente (634;635). Tras una larga trayectoria de investigación microscópica, molecular y biológica, la proteómica y la genómica exigen hoy otro tipo de investigación centrada en aspectos sociales y clínicos.

Estos factores que estudia la “nueva genética” pueden ser adversos: exposición a infecciones o agentes químicos durante la gestación, déficits nutricionales, abuso o negligencia severa en la infancia, o en condiciones de salubridad como supervisión y control de los padres para reducir la delincuencia en los hijos o mejores condiciones psicosociales en el trabajo. La cantidad de variables posibles en cada uno de estos apartados es simplificada

por las técnicas estadísticas modernas de varios niveles, que podrían relacionar estas condiciones y procesos con aspectos localmente compartidos en ciertos ambientes como, por ejemplo, la cohesión social (636;637). Así la búsqueda está centrada en características grupales, condiciones y procesos así como, combinación de genes o expresión proteica que contribuyan al debut de las enfermedades o modifiquen su curso.

La evolución del pensamiento en genética avanza un gran paso, cuando Kandel establece un nuevo abordaje de la clásica relación genes-ambiente y cerebro-mente. Establece cuatro principios.

- Los procesos mentales derivan de operaciones que tienen lugar en el cerebro.
- Los genes y sus proteínas constituyen importantes determinantes del patrón de conexión interneuronal y el funcionamiento cerebral. Los genes, y sobre todo las combinaciones de genes, ejercen un control importante sobre la conducta.
- La alteración de ciertos genes no explica, por sí sola, la variabilidad de un determinado trastorno mental. Los factores sociales y del desarrollo también contribuyen de forma relevante.
- Los procesos de aprendizaje son capaces de producir cambios en la expresión genética y también modifican los patrones de conectividad neuronal. Estos cambios podrían considerarse la base biológica de la individualidad y se proponen como los responsables del inicio y mantenimiento de alteraciones de conducta en relación con factores sociales.

2.5 Determinismo genético frente a plasticidad ambiental.

Las características que aparecen en los seres vivos se consideran en la actualidad, una combinación de las influencias genéticas y ambientales, la encrucijada naturaleza-crianza en la que numerosos filósofos, biólogos y psicólogos hipotetizan. Entre todos estos pensamientos, predomina la llamada “teoría del desarrollo de sistemas” o “reto del desarrollo” que pretende distinguir entre los factores genéticos naturales del individuo y la influencia ambiental, a lo largo de la evolución. Autores como Lewontin, han sido cruciales en esta corriente de pensamiento. Con esta influencia, pensadores provenientes de los

campos de la biología y la filosofía han desarrollado la teoría del desarrollo de sistemas (TDS), caracterizada por su crítica al determinismo molecular del DNA frente a la variabilidad de la evolución y el desarrollo epigenético (638). Las primeras aplicaciones concretas de esta teoría han sido puestas en marcha por Roberts en la esquizofrenia, aunque se espera que, el futuro se aplique también al resto de los trastornos mentales (639).

Las investigaciones propuestas combinan técnicas cuantitativas y moleculares con estrategias neurocientíficas (640-642). Con estas aproximaciones se culminó en la teoría del neurodesarrollo en la esquizofrenia (643-645). Estudios recientes de Lewis y Lieberman (646) encuentran neurotransmisores y vías fisiopatológicas relacionadas con el trastorno. Este concepto de la enfermedad mental orienta el tratamiento como una combinación de farmacoterapia y psicoterapia cognitiva. Incluso ciertos autores han señalado cómo esta nueva visión de la genética y la interacción ambiental, pueden modificar la aplicación de la psicoterapia (647).

Así las teorías mendelianas predominantes en la genética aplicada a la biomedicina hasta la consecución del PGH, pasaron por la proteómica y la busca del ambientoma como piezas claves en el mundo de la genética. Más allá aún de estas visiones y como una combinación de todas ellas, se encuentra hoy la teoría del desarrollo, representando las interacciones que acontecen en un individuo a lo largo de la vida entre el ambiente y el genoma. Para esta investigación podrían ser útiles tanto los modelos animales como ciertas técnicas genéticas que utilizan chips de DNA. Estudios de Mirnics y otros colaboradores, obtienen resultados interesantes aplicando estos conocimientos en la esquizofrenia. En ellos se han utilizado las técnicas de *microarray*, o chips genéticos que miden la expresión genética (se depositan en pequeños cuadrados de cristal miles de probandos de DNA y se comparan casos y controles para determinar diferentes formas de expresión de los genes) (644). Se identificaron así patrones complejos de alteraciones en la expresión génica y se identificaron genes relacionados con función secretora presináptica que nunca antes habían sido relacionados con esquizofrenia. Los resultados preliminares de Brzustowicz, que identificaban un nuevo gen relacionado con la esquizofrenia en un reducido número de familias, con una enorme significación estadística dieron paso a otros estudios importantes. Así, Mirnics y

colaboradores realizan un estudio de seguimiento del regulador de la transcripción de la G proteína signalina 4 y su expresión, demostrando un descenso para la expresión del gen (locus 1q21-22), en los esquizofrénicos a lo largo del tiempo y validando los resultados preliminares (645;648).

Todos estos importantes hallazgos confieren a la esquizofrenia la característica de enfermedad poligénica, en la que existen alteraciones en la comunicación neuronal combinada con una alteración proteica, que afecta a proteínas relacionadas con la transmisión sináptica. Así mismo dichos estudios sugieren que la esquizofrenia es una enfermedad del neurodesarrollo. Las alteraciones de la expresión de las proteínas relacionadas con la estructura y la función sináptica (del inglés *protein related to synaptic structure and function*, PSYN) estarían relacionadas con el curso temporal de la enfermedad. Incluirían un periodo prenatal y otro posterior en la adolescencia en el que la reorganización neuronal afecta a genes afectados en las PSYN. También proponen más estudios para validar esta hipótesis.

Esta teoría del neurodesarrollo es capaz de integrar los hallazgos estructurales y funcionales en genética, y propone el empleo del material genético, los tests neuropsicológicos, y los estudios de comportamiento para avanzar en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de los trastornos mentales, integrando también genética y ambiente.

Sin embargo esta corriente de pensamiento determinista o ultradarwinista para explicar la conducta humana, que se denomina psiquiatría de la evolución también encuentra detractores. Entre ellos Rose, que denomina a la anterior corriente “determinismo neurogenético” critica cómo los constructos epidemiológicos determinan un sobrediagnóstico de ciertas patologías en los grupos en los que, teóricamente la patología es más frecuente (por ejemplo diagnóstico de depresión en mujeres frente a hombres o diagnóstico de esquizofrenia en individuos negros de origen caribeño frente a blancos). También añade que esta corriente está influenciada por rasgos racistas, machistas o de hostilidad a las minorías (649). Critica así mismo las explicaciones que los modelos genéticos aplicados a la epidemiología dan de estos fenómenos, como que la propia distribución fenotípica se explique por el modelo genético mediante dominancia y penetrancia incompleta. Este autor señala además que los deterministas incluyen el ambiente entre lo

genéticamente susceptible, es decir, una genética concreta determina que el individuo elija ciertos ambientes. Otros factores para ese sobrediagnóstico serían para el “contradeterminismo” motivos históricos, morales, “modas” o incluso factores económicos farmacéuticos. En el caso del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), considerado una enfermedad del neurodesarrollo, ha existido un aumento del diagnóstico muy marcado en EEUU, que en la actualidad crece en Reino Unido. El autor critica estas posibilidades y la poca probabilidad de “mutaciones masivas” (649).

2.5.1 Dicotomía genoma-ambientoma o naturaleza-crianza

Clásicamente los autores se han dividido en biologicistas y ambientalistas, según las corrientes y creencias científicas dominantes. Pero, en la actualidad ya no se habla de un gen que codifica un cierto rasgo, sino de un conjunto de genes que regulan la expresión de un rasgo, expresión en la que influyen numerosos factores ambientales y que termina por expresarse de distinto modo en cuanto a sus productos proteicos. Rose critica a la genética de la conducta porque define fenotipos con características concretas y su distribución en la población, lo que en muchas ocasiones no es exacto (por ejemplo esquizofrenia). También cuestiona la eficacia real de los análisis estadísticos para diferenciar la aportación genética de la ambiental para un fenotipo, así como establecer riesgos genéticos y heredabilidad de ciertos trastornos mentales.

El cálculo de la heredabilidad de un rasgo como la varianza de ese rasgo en la población, presupone una contribución genética(G) y ambiental(A) y en la que prácticamente se desestima la interacción entre ambos factores(GxA). Matemáticamente: $V=G+A+(GxA)$. Sin embargo si la interacción genética-ambiente fuera importante y no fuera lineal, esta fórmula no representaría la realidad. Rose atribuye a esta excesiva simplificación matemática que no se corresponde con la realidad, los paradójicos resultados que, se obtienen en ciertas ocasiones en los estudios de heredabilidad.

Tabla 20. Comparación entre las características de la genética de la conducta frente a la biología molecular (649;650).

Genética de la conducta	Biología molecular
Un gen es una entidad teórica	Gen es un término que se aplica a varias secuencias de DNA
Los genes se consideran unitarios e indivisibles	El genoma es dinámico. El DNA está sometido a cambios y modelaciones como los procesos de edición y <i>splicing</i>
Modelos encapsulados de expresión genética	La expresión genética se relaciona con la regulación celular, desde el nivel celular al de organismo.
La relación genotipo-fenotipo es lineal, ignorando cualquier función del desarrollo. "Teoría de la preformación" en la que el organismo vacío está determinado por sus genes.	Aunque la relación geno-fenotipo puede ser en ocasiones lineal no suele serlo. "Ontogenia de la información"
Primacía genética. Cualquier variación se considera fenocopia, o consecuencia de penetrancia incompleta o dominancia parcial	Algunos fenotipos están modelados por condiciones genéticas (genocopias)

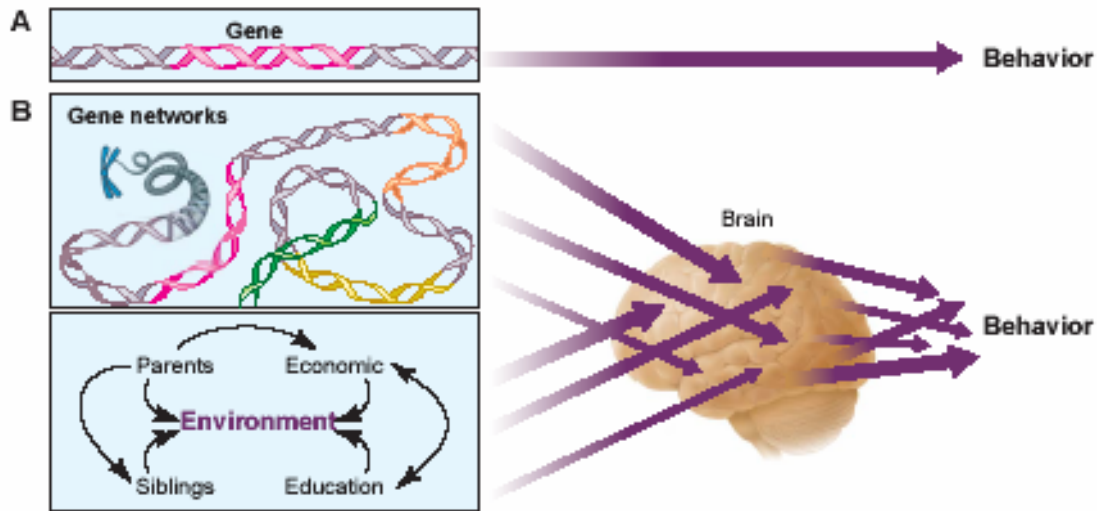
2.5.2 Determinismo neurogenético

Las peligrosas teorías eugénicas del pasado, en ocasiones amenazan con resurgir, sobre todo cuando ciertos estudios con orientación puramente genetista extrapolan resultados peligrosos de los estudios genéticos. El ambiente, relegado a un segundo plano también ha producido este efecto en las terapias y las intervenciones sociales.

Por último Rose llega a proponer en su libro *Lifelines* (1997) una serie de principios para el nuevo milenio, propugnando una visión del ser humano más global dentro del proceso de la vida en general (649).

Pero, sin adoptar posturas extremas la mayoría de los autores de la genética de la conducta coinciden en una nueva visión de la genética como una compleja red de genes y múltiples factores ambientales que afectan al desarrollo del cerebro y su funcionalidad, lo que en último término afectará al comportamiento (651).

Ilustración 15. Genética de la conducta (651)



La nueva visión de la genética de la conducta. (A): modelo simplificado utilizado en la mayoría de los estudios en el pasado en el que existe una relación lineal entre un gen y una conducta. (B): Modelo actual, más realista y complejo en la que una red de factores genéticos interaccionan con múltiples ambientales afectando al desarrollo cerebral y su funcionamiento, y cuyo resultado influye en el comportamiento (651).

Desde su origen, a finales del año 1800, en que Francis Galton compara gemelos idénticos con otros miembros de la familia, y adoptados, la genética de la conducta ha pretendido determinar las diferencias entre las formas en que las personas piensan, sienten y se comportan, atribuyendo esta diversidad a factores genéticos. Los resultados fueron consistentes, y se vio que los genes estaban implicados (desde el 30 al 70% de la variabilidad) en la personalidad, el temperamento, el estilo cognitivo y los trastornos mentales. Rasgos tan distintos como el ser amable, o xenófobo, la enuresis nocturna, la tendencia a casarse y mantener un trabajo, se han demostrado relacionadas, al menos en parte con factores genéticos. Solo rasgos meramente aprendidos como el lenguaje que uno habla o la religión, se han mostrado independientes de los genes. En una segunda etapa de esta ciencia se pretendió distinguir el gen afectado en una conducta y averiguar su función en el cerebro, pero los resultados no fueron tan satisfactorios. Se buscaron secuencias de DNA relacionadas con rasgos de personalidad y conductas. Para ello se utilizó el linkage o el análisis de asociación, pero no se lograron descubrir nuevos genes implicados en los trastornos mentales, los resultados fueron inconsistentes y la

replicación de los resultados no siempre posible. Incluso los estadísticos no llegaron a consensuar cómo debían elaborarse los estudios desde el punto de vista metodológico. Pero los malos resultados obtenidos no se deben a las técnicas empleadas ni a la metodología, ya que en otras facetas de la medicina con estas técnicas se han identificado multitud de genes. El error parece situarse, sin embargo en el presupuesto de que el cerebro es un sistema simple y la relación del gen y el resultado es lineal uno a uno.

Ilustración 16. Modelo lineal en genética de la conducta



Este modelo, excesivamente simplificado, no ha tenido en cuenta la importancia del ambiente, el cerebro y las redes de expresión genética. Precisamente su aplicación, ha permitido reforzar los hallazgos en genética de la conducta y ha producido recientemente importantes resultados. El replanteamiento de antiguos estudios teniendo en cuenta los factores ambientales, ha producido resultados más satisfactorios. El grupo de Hairi *et al* (652) estudió la influencia en la amígdala del gen del transportador de la serotonina ante un estímulo atemorizador. La expresión de este gen regula la cantidad de serotonina presente en la sinapsis, y este neurotransmisor ha probado su importancia e implicación en múltiples respuestas emocionales. Aunque tras descubrir el polimorfismo del gen, se realizaron numerosos estudios en trastornos de ansiedad y depresión, y también en ratones que carecían del gen transportador de la serotonina, el efecto de este gen resultó ser pequeño en medidas de personalidad, representando un bajo porcentaje de la varianza total (653;654). Por eso Hairi pretendía medir la afectación directa en una medida en cerebro y utilizó la resonancia magnética funcional con los hallazgos predecibles, para cada grupo de ansiedad y genotipo correspondiente del gen transportador. El avance de las técnicas y la estadística han hecho a estos estudios más validos y consistentes, más aun en aquellos casos en que se ha propuesto una vía cerebral para la conducta concreta (655;656). Sin embargo rasgos complejos como la orientación sexual (657) y los procesos de adquisición del lenguaje (658) parecen corresponder a

distintas vías genéticas que se activan o no según el desarrollo de individuo y otros rasgos se proponen como más meramente influenciados por la cultura. Otro ejemplo sería el estudio de la MAO A, enzima que regula niveles de dopamina, serotonina y norepinefrina y que se ha relacionado con rasgos impulsivos y agresivos en el ser humano (659). Al estudiar la región promotora de su variante transcripcional esta no se asoció a rasgos de personalidad. Fue el grupo de Caspi *et al* (660) al estudiar la importancia ambiental, teniendo en cuenta datos como el maltrato infantil, el que encontró un grupo de conducta antisocial en el que coincidía genotipo y ambiente desfavorable. Así se demuestra cómo la estructura DNA no es tan importante como la expresión y regulación de esos genes para cada individuo. Como detectar las complejas redes genéticas, sus reguladores e influencias resulta tan complejo, ciertos autores han decidido medir RNA expresado. Ciertas técnicas como el *microarray* podrían solventar las dificultades metodológicas de estos estudios.

3 Investigación genética en Neuropsiquiatría

Los avances experimentados por la genética en las últimas décadas han permitido el análisis directo del DNA y la secuenciación completa del material genético humano (*Proyecto Genoma Humano*, PGH). Esto ha supuesto numerosas posibilidades impensables hasta entonces (descubrimiento de genes cuyas mutaciones son responsables de enfermedades como la enfermedad de Huntington, de Alzheimer, etc.). Se llegó a vaticinar que ciertos genes responsables de los trastornos psiquiátricos serían identificados al final de la primera década del siglo XXI (661). La aplicación de la genética molecular en Psiquiatría planteó muchas esperanzas respecto a los posibles avances de la especialidad, y ha dado lugar a la llamada “psiquiatría genética”, basada en la genética humana, la psiquiatría, la biología molecular, la estadística y la epidemiología (662). Sin embargo estas expectativas iniciales fueron poco correspondidas por los hallazgos científicos y la identificación de los genes responsables de los trastornos mentales resultó complicada (663). A esto se suma que los alelos que parecen más relacionados con la susceptibilidad a la enfermedad mental son a menudo frecuentes en la población general y tienen un significado en ocasiones más adaptativo que de predisposición (664). Aún así han existido importantes avances en genética cuantitativa como destacan Rutter y Plomin (665) en relación con trastornos mentales severos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar (TBP), la depresión recurrente o el autismo (666). La participación de los genes en otras patologías como la ansiedad o la depresión moderada, y en trastornos psiquiátricos infantiles como la hiperactividad o las dislexias también ha sido estudiada. Del mismo modo el componente genético también se ha medido en otras dimensiones como habilidades cognoscitivas (667), y rasgos de personalidad como la extraversión y el neuroticismo.

Autores como Farmer y Owen (668) creen que la Genética será capaz de transformar a largo plazo la Psiquiatría, una vez que se comprendan los mecanismos genéticos complejos subyacentes y su forma de interactuar con el ambiente. El genoma humano vive en un ambiente, determina el ambiente y su expresión es conformada por el ambiente. El neologismo *ambientoma*, tomado del inglés, “*envirome*” (Anthony, Eaton y Henderson, 1995), hace referencia a la

totalidad de influencias ambientales equivalentes que, aislada, en combinación con los genes, o sumada a la influencia de los genes y sus expresiones proteicas, pueden contribuir al inicio de trastornos mentales o modificar su evolución.

La psiquiatría genética usa fundamentalmente métodos de epidemiología genética, que surgen a partir de una secuencia encadenada de preguntas denominada *Chain of Genetic Epidemiologic Research* (Tabla 21). Estas preguntas se corresponden con cinco líneas de investigación que objetivan la existencia de factores genéticos en la conducta suicida: estudios de riesgo familiar, estudios en gemelos, estudios de adopción y estudios de ligamiento y análisis de asociación (324).

Tabla 21. Cadena de investigación epidemiológica (*Chain of Genetic Epidemiologic Research*)

Preguntas	Métodos
¿La enfermedad es familiar?	Estudios familiares
¿Cuál es la contribución relativa de genes?	Estudios de gemelos y adopción
¿Cuál es el modo de transmisión?	Análisis de segregación
¿Dónde está situado el gen (o genes)?	Estudios de ligamiento y análisis de asociación

3.1 Heredabilidad de la conducta. Estudios cuantitativos:

3.1.1 Impacto de la genética en los trastornos del Sistema Nervioso Central.

Aún en la actualidad cuando se evalúa la importancia de las enfermedades genéticas, se incluyen únicamente aquellas en las que se ha descrito un patrón de herencia mendeliano. Esta idea se aleja mucho de la realidad de las enfermedades neuropsiquiátricas, la mayor parte de las cuales presentan un patrón de herencia complejo. Así se subestima la importancia del factor genético en la salud y quizá por este motivo no se destinen suficientes recursos para su investigación. En un estudio elaborado recientemente en Estados Unidos se mide el impacto económico de las enfermedades neuropsiquiátricas con componente genético (669). Para ello se utilizan los datos económicos de la “*Nacional Foundation for Brain Research*”, la heredabilidad de los estudios de gemelos disponibles y la contribución mendeliana de las bases de datos disponibles en Internet (“*Online Mendelian Inheritance in Man database*”). Se consideran enfermedades genéticas no solo las de transmisión mendeliana, un

gen-una enfermedad, sino cualquier tipo de herencia compleja. El estudio concluye que las enfermedades del sistema nervioso y el cerebro, que afectan a millones de ciudadanos en EEUU cuestan 1,2 trillones de dólares al año. En EEUU se dedican 475 billones de dólares al año como consecuencia de enfermedades genéticas en general, de los cuales solo un 2% es atribuible a las enfermedades de herencia mendeliana. Según los estudios en gemelos disponibles, un 40% de los trastornos neuropsiquiátricos tiene un componente genético complejo e influenciado por factores ambientales. Esta situación obliga a un riguroso estudio clínico y de investigación en busca de polimorfismos y alelos que clarifiquen la patogénesis, las características nosológicas, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de estos trastornos (669).

Tabla 22. Coste estimado en dólares americanos de las principales enfermedades neuropsiquiátricas, su heredabilidad y participación de herencia mendeliana (669)

Enfermedad	Heredabilidad	Herencia mendeliana	Coste en billones de dólares			
			Total	Genética	Mendeliana	Genética compleja
A. de sustancias	0,40#	0,01\	544,11	217,64	5,44	212,20
Demencias	0,53!*	0,02+	170,86	90,56	3,42	87,45
Migraña, cefaleas	0,40+	0,01<	150,80	60,32	1,51	58,81
L. medular y TCE	0,005<	0,01<	94,41	4,72	0,94	4,25
T. de ansiedad	0,30!*	0,01<	82,63	24,79	0,83	23,96
Esquizofrenia	0,70#	0,02+	57,08	39,96	1,14	38,81
Depresión	0,40#	0,05+	53,14	21,26	2,66	18,60
Tr.s del desarrollo	0,33+	0,07+	35,68	11,77	2,50	9,28
Ictus	0,10+	0,02+	27,03	2,70	0,54	2,16
E.e parkinson	0,10!*	0,01+	1,04	0,62	0,01	0,61
Esclerosis múltiple	0,40#	0,02*	7,62	3,05	0,15	2,90
Alucinaciones	0,60 +	0,01*	1,04	0,61	0,01	0,61
E.Huntington	1.00#	1.00"	0,23	0,23	0,23	0
Total	0,39	...	120,59	479,22	19,53	459,69

Leyenda:

" Los datos se dan como fracción. Escalas subjetivas o datos cualitativos.

Existen muchos estudios de gemelos o estudios de segregación replicables

\ Estudios familiares y análisis de pedigree sin datos en gemelos

! Se asume que dos tercios de las demencias manifiestan la heredabilidad de la enfermedad de Alzheimer, y solo un tercio la heredabilidad del infarto cerebral

* Buenos datos en gemelos o estudios de segregación acerca de ciertos aspectos de la enfermedad

+ Datos en gemelos o estudios de segregación acerca de la parte nuclear de la enfermedad

< Solo datos mínimos

Los resultados del estudio, aparecen en la siguiente tabla en la que las distintas patologías se ordenan de mayor a menor prevalencia.

Entre estas enfermedades destacan en la psiquiatría las adicciones, los trastornos de ansiedad, la esquizofrenia y la depresión y también las demencias y la enfermedad de Huntington.

Las adicciones, ampliamente estudiadas en estudios de gemelos (670) tienen una heredabilidad de, al menos un 0,4% en lo que se refiere a alcohol, tabaco y otras drogas. Existe un gran solapamiento en la predisposición a la dependencia de muchas sustancias adictivas (215).

Los trastornos de ansiedad, también presentan un componente genético, en torno al 0,3% según los estudios disponibles pero la más importante heredabilidad, no solo entre los trastornos psiquiátricos sino entre todos los estudiados en este artículo, es la atribuible a la esquizofrenia, entre un 0,45% y un 0,85% según los estudios disponibles (671). Solo un 2% de esta herencia corresponde a factores mendelianos. En trastorno depresivo el índice es de 0,4% aproximadamente, y se ha identificado un factor mendeliano de 5% como máximo, tras numerosísimos estudios.

3.1.2 Estudios familiares.

El primer paso para el estudio de una enfermedad genética es la comprobación de la existencia de agregación familiar de esa patología, así como la realización de estudios de incidencia en la población (672). El hecho de que ciertos trastornos se agrupen en familias sugiere la existencia de un posible componente genético (673). Los estudios de riesgo familiar (674) clasifican probandos (individuos con un trastorno psiquiátrico concreto), determinan la prevalencia de esta enfermedad en sus familiares y la comparan con la que existe en familiares de controles sanos. Estos estudios sugieren la existencia de factores hereditarios implicados en determinados trastornos, así como el grado de solapamiento familiar entre distintos síndromes clínicos y aspectos ambientales asociados. Si existe una base genética para la enfermedad, los familiares de los afectados tendrán mayor riesgo de padecerla que la población general, y así el trastorno aparecerá más frecuentemente entre ellos. Es más, se podría predecir que la enfermedad en los familiares fuera tanto más frecuente cuanto mayor fuera el grado de parentesco (o número de genes

compartidos) con el probando. En estos estudios se investiga el rasgo mórbido, es decir, si alguno de los familiares ha padecido la enfermedad a lo largo de su vida. Por ejemplo, en la esquizofrenia la prevalencia en la población general es aproximadamente del 1%. Con un familiar de segundo grado afectado el riesgo aumenta al 4%, y asciende al 10% si el familiar es de primer grado (con el que se comparten el 50% de los genes). En gemelos dicigotos el riesgo es igual al de un familiar de primer grado y para los homocigotos se sitúa en un 100% (673).

Un ejemplo clásico de los estudios familiares en psiquiatría es el trastorno bipolar (TBP) (662). En 1922, Kraepelin observó una predisposición familiar en el 80% de los casos de TBP. Los primeros estudios familiares (1929 y 1954) (675), relacionaron una mayor frecuencia de los trastornos afectivos severos en pacientes con TBP respecto a la población general (676). Otros estudios también describen mayor riesgo de esquizofrenia (E) (677;678) y trastorno esquizoafectivo (TEA) (677) en los familiares de estos enfermos. También en familiares de esquizofrénicos se ha comprobado un aumento en la prevalencia de TBP (678) y unipolares (679), lo que contradice la dicotomía nosológica de Kraepelin y apoya la hipótesis de un continuum entre las psicosis (680).

El riesgo para un trastorno psiquiátrico aumenta con el número de genes compartidos con un probando, aunque suele existir solapamiento con otras patologías mentales. Sin embargo la alteración genética podría explicar sólo una alteración en vías o sistemas de neurotransmisión comunes, y no exclusiva de la enfermedad. Para solucionar este problema se ha propuesto una clasificación dimensional de los fenotipos entendidos como las características observables de un organismo, consecuencia de la dotación genética del individuo y características ambientales. Esta clasificación facilitaría la detección de los verdaderos subgrupos genéticos (662). Pero estos estudios no permiten diferenciar, al estudiar familiares de primer grado, las contribuciones que genética o ambiente pueden aportar a esta agregación familiar.

3.1.3 Estudios de gemelos.

Los estudios de gemelos y adopción pretenden diferenciar la contribución relativa de genes y ambiente en la etiología de la enfermedad. Para ello estudian incidencias en gemelos idénticos o monozigóticos (MZ), que

comparten el 100% de su material genético, y no idénticos o dizigóticos (DZ), que sólo comparten la mitad de los genes. En estos estudios además se puede investigar la situación de gemelos idénticos criados en distintas familias, y atribuir las diferencias a los factores ambientales (ya que la carga genética es compartida en un 100%). Los estudios de gemelos sirven para estimar la heredabilidad de un trastorno, que indicaría el grado en que los factores genéticos influyen en la etiología de la enfermedad. Si la variabilidad fenotípica es la suma de la variabilidad genética y la variabilidad ambiental, asumiendo así que actúan de manera independiente, simplificando en exceso se puede definir la heredabilidad como la proporción de la varianza genética implicada en la varianza fenotípica (673), es decir el porcentaje de esa enfermedad atribuible al factor genético. En un trastorno de clara etiología genética la concordancia en MZ debería ser significativamente mayor que en DZ (681), aunque los factores ambientales intrauterinos son más parecidos en los gemelos MZ que en los DZ (682).

Existen distintas posibilidades en estos estudios como (662) los estudios de gemelos MZ criados en distintos ambientes, en los que cualquier similitud fenotípica debe atribuirse a factores genéticos (673); o estudios de hijos de gemelos MZ discordantes para el trastorno. Es decir con un gemelo sano, portador del genotipo que confiere susceptibilidad a la enfermedad, que no ha estado expuesto a los factores ambientales necesarios para la aparición del trastorno (683). Con estos diseños se pretenden hallar factores ambientales cruciales en la prevención de la aparición del trastorno en individuos susceptibles (673;684).

Los estudios de gemelos también se utilizan para estudios de validez de síndromes y para analizar el solapamiento genético entre síndromes y diagnósticos, al estudiar la expresión clínica de fenotipos en los gemelos (673;682). El distinto grado de expresión de una enfermedad en MZ puede constituir una evidencia de la consistencia de la categoría diagnóstica.

3.1.4 Estudios de adopción.

Son los estudios más útiles para determinar el impacto ambiental en los trastornos mentales (681). Aunque existen múltiples diseños, en el más frecuente se estudia el riesgo del gemelo comparado con sus padres biológicos

y los adoptivos. Si el riesgo relativo es similar entre niños adoptados y padres adoptivos, el ambiente teóricamente jugará un papel crucial en el trastorno. Las asociaciones del riesgo entre adoptados y sus padres biológicos apunta hacia un mayor influyente genético (comparten la mitad de sus genes). Así estos estudios permiten comparar la similitud psiquiátrica entre un adoptado y sus familiares biológicos y sus familiares adoptivos (673). Los resultados deben ser interpretados con precaución ya que existen distintos problemas metodológicos en el diseño: los niños adoptados y sus familias no son representativos de la población general y los individuos adoptados tienen un mayor riesgo de sufrir un trastorno mental que los que no son adoptados, aunque las razones no están claras (685;686). La solución a estos problemas es la utilización de controles sanos, que también sean adoptados, para vencer ese sesgo de selección (630).

Otro enfoque similar compara los familiares biológicos de un adoptado afectado por un trastorno con los familiares biológicos de un adoptado sano. Y otra aproximación aún más potente la constituye el estudio de la prevalencia de un trastorno en adoptados con riesgo biológico incrementado y con familiares adoptivos afectados también, comparado con la prevalencia en adoptados también con riesgo biológico pero con familiares adoptivos sanos (682).

3.1.5 Diseños de combinación

Los estudios familiares y de gemelos, se pueden combinar en un único diseño. Por ejemplo pueden estudiarse gemelos y sus hermanos y comparar características. En estudios en los que se han aplicado estos diseños se han obtenido resultados similares a los de estudios de gemelos, lo que valida la generalización de los mismos (687;688). También pueden combinarse diseños de gemelos y adoptados (689;690). Incluso a veces el gemelo adoptado puede compararse con un hermano de la familia de adopción que comparte ambiente pero no genética. Las similitudes entre ambos individuos serían, en este caso atribuibles a los factores ambientales. Estos estudios son más fáciles de realizar y más baratos y añaden potencia estadística a la investigación (630).

3.2 Modelos de transmisión

Tras la realización de las investigaciones previas, es posible afirmar que existe un componente genético en ciertas enfermedades psiquiátricas. Sin embargo,

el mecanismo por el cual se transmite esa herencia, continúa siendo enigmático y complejo. Los análisis de segregación que examinan el patrón de presentación familiar de los trastornos y determinan si dicho modelo se corresponde con un hipotético modelo de transmisión, demostraron que la mayoría de las enfermedades (hipertensión arterial, predisposición a las cardiopatías, diabetes, cáncer, etc.), incluidas las psiquiátricas no se transmiten con un patrón de herencia mendeliana simple (691).

Lander y Schork (691) emplearon el término rasgo complejo ("*complex traits*") para los fenotipos que no exhiben herencia mendeliana clásica (673;674), dominante o recesiva, atribuible a un único gen. Esto es consecuencia de que un genotipo no se corresponde exactamente, de forma lineal con un fenotipo. En la herencia compleja un mismo genotipo puede resultar en distintos fenotipos (por la interacción con el entorno o con otros genes), y diferentes genotipos pueden dar lugar al mismo fenotipo.

Para la explicación de la transmisión de las enfermedades mentales de padres a hijos, los modelos de umbral de susceptibilidad son los más utilizados (662). La variable "susceptibilidad para desarrollar la enfermedad" se distribuye de forma continua en la población, y así sólo los individuos que sobrepasan un determinado umbral de susceptibilidad manifiestan el trastorno. Dentro del concepto de umbral de susceptibilidad se definen cuatro modelos de transmisión:

1. Existe un único gen con efecto mayor, con dos alelos posibles (A y a). Cada uno de los tres genotipos posibles (AA, Aa, aa) tiene penetrancias o probabilidades diferentes de ocasionar la enfermedad, influida por otros genes y factores ambientales de efecto menor.
2. El modelo oligogénico, asume que un pequeño número de genes combinados entre sí de forma aditiva son los causantes de la enfermedad.
3. El modelo poligénico-multifactorial, en el que la susceptibilidad para el trastorno viene dada por el resultado del efecto de muchos genes y de diversos factores ambientales. Esto significa que la susceptibilidad en la población se distribuye de forma continua siguiendo una distribución normal. Los trastornos psiquiátricos esconderían la interacción de múltiples genes con diferentes factores ambientales. Por tanto, la

enfermedad mental no estaría “causada” o “determinada” por una alteración genética puntual, sino que cada gen implicado jugaría un pequeño papel en la susceptibilidad o la predisposición (664).

4. Por último, en el modelo mixto,(692) la susceptibilidad para la enfermedad es el resultado de un solo gen de efecto mayor y del modelo multifactorial.

Las nuevas tendencias en genética de la conducta asumen un modelo más complejo y diverso en el que diferentes redes de genes interaccionan entre sí y con múltiples factores ambientales (familia, economía, educación, familia, etc) hasta originar el rasgo o el trastorno (651). Los modelos basados en el neurodesarrollo van más lejos aún, dando distinto papel a los factores ambientales según el momento del desarrollo del individuo en el que actúen. La superación de la genética estructural, supone un modelo más abierto y dinámico en el que los genes se expresan en función de múltiples reguladores.

3.3 Técnicas de identificación de genes. Técnicas cualitativas.

3.3.1 Técnicas de investigación en genética molecular

El aislamiento de genes y fragmentos de ADN individuales ha sido posible gracias al desarrollo, a finales del siglo XX, de la tecnología del ADN recombinante (693). El ADN recombinante se origina mediante la replicación clónica de ADN foráneo que se inserta en una molécula replicativa (plásmidos bacterianos, cósmidos, cromosomas derivados de levadura, etc.) del ADN original. Se obtienen de este modo, grandes cantidades del fragmento de DNA insertado, que pueden procesarse con distintas técnicas (693). Las enzimas o endonucleasas de restricción, identificadas en la década de los 70, se unen específicamente al DNA en determinados lugares de la secuencia de bases y así fragmentan el ADN en secuencias específicas. Más adelante estos fragmentos se incluyen en distintos vectores, generando así las denominadas genotecas, que son una colección de clones que comprenden un genoma completo. Las técnicas de electroforesis también pueden separar fragmentos de ADN de distintos tamaños, y posteriormente transfiriendo los fragmentos a membranas, se pueden aislar zonas concretas con sondas específicas. La técnica de amplificación descubierta en 1985, técnica de reacción en cadena de la polimerasa (625;694), permite separar las dos hélices de DNA y crear una

secuencia de bases complementaria al fragmento que se pretende ampliar. Fue, quizá la técnica más importante para el avance científico de la genética molecular. Mediante un cambio en las características físicas del medio y con la utilización de cebadores y nucleótidos complementarios se consiguen sintetizar múltiples copias del fragmento, que luego se identifica con electroforesis en gel y marcadores de peso molecular. De este modo la técnica, hace posible la determinación de la secuencia nucleotídica de cualquier fragmento de ADN (693). La tecnología del ADN recombinante ha permitido la búsqueda de genes implicados en enfermedades humanas, consecuencia de cambios en el material genético que alterando el funcionamiento de un gen, modifiquen también la estructura o el metabolismo celular. Han resultado muy útiles las descripciones de miles de marcadores polimórficos de ADN (614;695;696) y su posterior utilización en el aislamiento de los genes implicados en distintas patologías. A partir de estos marcadores los estudios de asociación y análisis de ligamiento, son los dos estudios básicos para identificar genes implicados en la etiología de un trastorno. Ambos analizan la relación entre marcadores genéticos, polimorfismos de DNA (variaciones) y un rasgo o enfermedad específica (682).

3.3.2 Concepto de marcador genético y polimorfismo.

Posiblemente la principal fuente de variabilidad genética sean las mutaciones, es decir, alteraciones heredables de una secuencia de ADN. Acontecen constantemente a lo largo de la vida de los seres vivos y son responsables de las mínimas diferencias existentes entre los genes de gemelos MZ.

Se define marcador genético como un carácter genético, que se hereda de forma clásica y que es polimórfico, es decir en la población existen dos o más alelos para ese locus y cada alelo tiene una representación de al menos un 1% en la población (674). Si el fragmento de ADN corresponde a un gen en el sentido clásico, es decir codifica un péptido, se denomina polimorfismo o marcador genético clásico. Sin embargo si el ADN no se traduce en proteínas este tipo de fragmento se denomina marcador de ADN.

Existen distintas clasificaciones de polimorfismos de ADN (693). Los polimorfismos funcionales y no funcionales se distinguen por sus diferentes variantes alélicas, según tengan o no un efecto distinto sobre el fenotipo final.

La funcionalidad de los polimorfismos de ADN se relaciona estrechamente con su localización en regiones implicadas en la estructura y/o regulación de los genes. Es decir, tendrán un componente funcional los polimorfismos que están localizados en las regiones reguladoras de la transcripción génica (por ejemplo en los promotores) o en los exones (lugar de la información de la proteína) (693). Sin embargo la clasificación más utilizada es la estructural en la que se diferencian los polimorfismos puntuales (de un nucleótido) o SNP (single nucleotide polymorphisms) y los polimorfismos resultantes de la variación en el número de repeticiones en tandem de secuencias cortas de ADN, o VNTRs. En los SNPs, los más frecuentes, el cambio de un nucleótido se transmite de forma codominante (674) pero, como suelen ser bialélicos (con dos variantes solamente) la cantidad de información que suministran suele ser limitada (674). Hasta los años 80 había pocos marcadores disponibles, algunos de ellos en relación con características observables como la presencia o ausencia de ceguera para los colores, y otros basados en estudios de proteínas como los grupos sanguíneos o los antígenos de histocompatibilidad, utilizados en numerosos estudios (674). El descubrimiento tanto de las endonucleasas de restricción como de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR, permitió el desarrollo de múltiples marcadores genéticos. Las endonucleasas de restricción permitieron descubrir que muchas partes del ADN genómico están formadas por ADN genómico de distintos tamaños, según variaciones de cada individuo, lo que se denominó RFLPs (*restriction fragment length polymorphisms*) o polimorfismos del tamaño de fragmentos de restricción (693). Recientemente se han descrito otros polimorfismos basados en la variación del número de repeticiones en tandem de secuencias de nucleótidos, que son más polimórficos que los RFLPs y, como consecuencia, más informativos. Según el tamaño de la secuencia de nucleótidos que se repite se definen:

- minisatélites o VNTR (*“variable number of tandem repeats”*) formados por la repetición en tándem de una secuencia de entre 10 y 100 nucleótidos. Se sitúan cerca de los telómeros, lo que significa que su distribución no es uniforme a lo largo del genoma. Son poco polimórficos (presentan menos alelos que los microsatélites) y menos abundantes. Para su detección se emplea la técnica PCR.

- microsatélites o STRP (“*short tandem repeat polymorphism*”), formados por la repetición en tandem de un número corto de nucleótidos (de 1 a 8). Son muy polimórficos (presentan gran número de alelos), y su distribución es más o menos uniforme (674). En el 76% de los casos son A, AC, AAAN y AG, y algunos parecen implicados directamente en la etiología de ciertos trastornos (por ejemplo las expansiones de trinucleótidos) (693).

3.3.3 Análisis de ligamiento

Los estudios de ligamiento se basan en el hecho de que los genes que se encuentran cercanos dentro del cromosoma se heredan de manera conjunta (es decir no se recombinan durante la meiosis) (630). Estas técnicas son útiles para trastornos que se heredan siguiendo un patrón mendeliano. En ellos se analiza la segregación de un determinado marcador genético y se estudia si la transmisión de una patología y los diferentes alelos del marcador son dependientes o no. Si son dependientes (correlación significativa) ambos genes están ligados, es decir, se transmiten conjuntamente con más frecuencia de lo que se esperaría por azar, y esto es consecuencia de su proximidad en una región del cromosoma. Esto impide la recombinación o dicho de otro modo: cuanto más separados se encuentren dos genes más probabilidad existe de recombinación(681).La elección de los marcadores genéticos se efectúa eligiendo marcadores que se encuentren en zonas del cromosoma candidatas, o bien cercanos a genes sobradamente conocidos y que se consideran candidatos, o bien se utilizan múltiples marcadores extendidos por todo el genoma o de un cromosoma concreto a modo de screening. La frecuencia de recombinación, se mide en cM (centimorgan: 1 cM representa la distancia en la que ocurre una recombinación cada 100 meiosis, y equivale a la distancia física de 1000 kilobases –kb- o una megabase –Mb), y será muy baja entre genes muy próximos, tendiendo a cero (674). Hay modelos matemáticos para calcular la probabilidad del ligamiento, si se conoce la frecuencia de recombinación, de las cuales la más representativa es el “*lod score*”. Por convención existe ligamiento si el valor del “*lod score*” es igual o mayor a tres y si es menor de –2 será improbable el ligamiento. En estos análisis se usan marcadores genéticos localizados ya dentro del cromosoma mediante mapeo de ADN (675). Se

compara la transmisión de un rasgo con la transmisión de una región de genes del cromosoma aunque se desconozca su función (691), y, si existe ligamiento significa que marcador y gen estudiado se encuentran en la misma región cromosómica, lo que facilita a otras técnicas de genética molecular filiar el defecto genético concreto causante de la enfermedad.

El análisis de ligamiento es el método de elección en el estudio de enfermedades de transmisión mendeliana en el hombre y gracias a estas técnicas se detectaron, secuenciaron y clonaron las alteraciones genéticas características de enfermedades como la corea de Huntington, la distrofia muscular de Duchenne y la fibrosis quística(662). En conjunto, cientos de loci relacionados con enfermedades de transmisión mendeliana se han secuenciado de este modo, identificando más de 600 genes implicados en enfermedades genéticas (697). Para mejorar el poder y la certeza de detectar un ligamiento se realizan múltiples análisis de segregación sobre distintos marcadores genéticos conocidos. Los marcadores que muestran una correlación mayor se consideran los más cercanos al locus de la enfermedad estudiada (698). Si verdaderamente existe un ligamiento los marcadores adyacentes al locus del trastorno se segregarán conjuntamente. La combinación de alelos que se segregan a la vez en una familia con el trastorno se denomina haplotipo ligado, concepto útil en los estudios poblacionales. Al conocer la localización aproximada de un gen en una familia con la enfermedad, se examinan otras familias para intentar concretar la localización exacta del gen en el cromosoma (699).

Los estudios de ligamiento presentan problemas metodológicos y estadísticos que limitan sus conclusiones. Especialmente en las enfermedades complejas, en las que no existe un patrón de herencia mendeliano simple sino que loci de distintos genes estén implicados en la enfermedad, como son las enfermedades psiquiátricas, esta técnica no es aplicable (662). Cualquier trastorno en que el mecanismo de herencia sea desconocido o en el que interaccionen varios genes, tampoco se verá beneficiado por los análisis de ligamiento (675) e, incluso en enfermedades con herencia mendeliana simple, las variaciones clínicas no pueden ser explicadas, en su totalidad por estos mecanismos (699). En la psiquiatría también se unen otras dificultades al aplicar este modelo, como la complejidad a la hora de definir claramente los

fenotipos, la penetrancia incompleta o la heterogeneidad alélica de las enfermedades poligénicas, que ciertos autores han propuesto para explicar resultados contradictorios o no concluyentes en los estudios.

El análisis de desequilibrio de ligamiento puede usarse para aproximar la región del gen problema a partir de marcadores de la región candidata. El desequilibrio de ligamiento se define como una asociación entre dos alelos con loci diferentes que se observan en la población, y que es consecuencia de una mutación frecuente en la población general. Normalmente cuanto más cercano esté el marcador al locus de la enfermedad, mayor proporción de la población portará un alelo idéntico al del marcador (561). Los resultados deben ser extraídos comparando con controles sanos, ya que el alelo compartido puede estar presente en la mayor parte de la población sana y ser causa del azar y no de su proximidad al gen de la enfermedad.

3.3.4 Estudios de asociación.

Los estudios de asociación se basan en la idea de que si un gen tiene acción sobre cierto rasgo, los individuos que comparten una misma variante alélica del gen se parecerán más respecto al rasgo que los individuos que portan distintos alelos (630). En **los estudios de asociación se buscan los alelos de un polimorfismo que se asocian a la enfermedad**. Para ello se estudia la frecuencia de los alelos de un polimorfismo en población enferma y se compara con los alelos de un grupo control, sano pero con las mismas características generales que el grupo problema (662). Los controles deben ser similares a los individuos afectados en todo excepto en el trastorno objeto del estudio, y los individuos no deben estar emparentados (682). Antes de disponer del mapa genético se realizaban estos estudios sobre genes candidatos con polimorfismos localizados en ellos o muy cerca (674;700). Un gen candidato es un gen localizado en una región del cromosoma que los estudios de ligamiento han identificado como importante (697;699), y que se supone potencialmente relacionado con la causa del trastorno ya que sus productos tienen alguna asociación con la fisiopatología de la enfermedad. El riesgo relativo genotípico de padecer la enfermedad asociada a un marcador específico de estas características, se define como las veces en que es más frecuente la enfermedad cuando los individuos portan el marcador. Un riesgo relativo

superior a 1 indica que el marcador confiere susceptibilidad para la enfermedad (662). Sin embargo si el alelo es más frecuente en el grupo control, el riesgo es negativo y puede que se trate de un factor protector (674). Así, se puede resumir el concepto de estudio de asociación como estudio de caso-control genético, aprovechando la información de genes candidatos (699).

Si un marcador de DNA se localiza cerca de un locus para un rasgo cuantitativo funcional en un mismo cromosoma, los alelos de ambos loci solo estarán separados por la recombinación después de múltiples generaciones, situándose en el estado de “desequilibrio de ligamiento”. Esto puede significar que, en ciertas ocasiones se identifique una relación positiva con un alelo de un gen que no es causante de la enfermedad pero que está en desequilibrio de ligamiento con la verdadera causa. Para facilitar la búsqueda se emplean polimorfismos de genes candidatos en vez de marcadores genéticos anónimos. Los estudios de asociación se consideran más apropiados para estudiar rasgos distribuidos cuantitativamente y que probablemente estén influidos por múltiples genes en distinta proporción así como por factores ambientales. De forma que su principal característica es detectar loci de rasgos cuantitativos con pequeño efecto (630;701-703). Un ejemplo del efecto en la conducta sería la asociación del gen del receptor D4 de la dopamina con un rasgo caracterial como es la búsqueda de sensaciones.

Las ventajas de estos estudios se presentan al recolectar grandes muestras de individuos no relacionados genéticamente ya que permite el uso de bases de datos antiguas y que permiten una replicación más fácil. Aún así presentan una serie de limitaciones. Una de las principales es la estratificación de la población, es decir que las muestras seleccionadas no sean idénticas y presenten diferencias alélicas no correspondientes al trastorno sino a características diferenciales de ambas poblaciones. Se obtendrían entonces falsos positivos, detectables mediante comparaciones dentro de una misma familia (630). También los estudios de asociación se ven limitados por la capacidad de detección de genes candidatos, aunque la localización de nuevos genes y nuevas funciones es cada vez más rápida.

Tabla 23. Diseños más utilizados en epidemiología genética (630).

Diseño	Muestra	Utilidad
ESTUDIOS CUANTITATIVOS		
Estudios familiares	Probandos con un trastorno mental, y sus familias	Determina la agregación familiar del trastorno
Estudios en gemelos	Gemelos monocigóticos y dicigóticos	Diferencia influencia ambiental y genética para un trastorno.
Estudios de adopción	Adoptados y sus padres biológicos y/o adoptados	Diferencia influencia ambiental y genética para un trastorno. Útil para identificar influencias ambientales compartidas entre individuos.
Estudios combinados	Gemelo (mono o dicigótico) – hermano Adoptado-hermano: niños adoptados y sus hermanos adoptados y/o biológicos.	Avala la posibilidad de generalizar estudios que se han realizado en gemelos. Avala la generalización de resultados en estudios de adoptados, aumenta la potencia estadística del estudio.
ESTUDIOS CUALITATIVOS		
Análisis de ligamiento	Muestras de individuos relacionados o no	Si se utilizan genes candidatos, potencia la asociación de genes con enfermedades
Estudios de asociación	Miembros de una familia	Análisis sistemático del genoma para encontrar asociaciones entre marcadores de genes y la enfermedad.

Los estudios de asociación y ligamiento son por tanto, complementarios. Mientras los de ligamiento se consideran más sistemáticos y menos potentes, los análisis de asociación tienen las características opuestas. Es difícil

aumentar la potencia de los estudios de ligamiento, dada la limitación para conseguir en la práctica mayores muestras de familias, sin embargo el análisis de asociación sí puede hacerse más sistemático con el uso de genes candidatos asociados. La complejidad de los trastornos mentales sugiere una etiología genética de la enfermedad más basada en la pequeña contribución de múltiples genes (más fácilmente detectables por estudios de asociación) que la gran contribución de un solo gen.

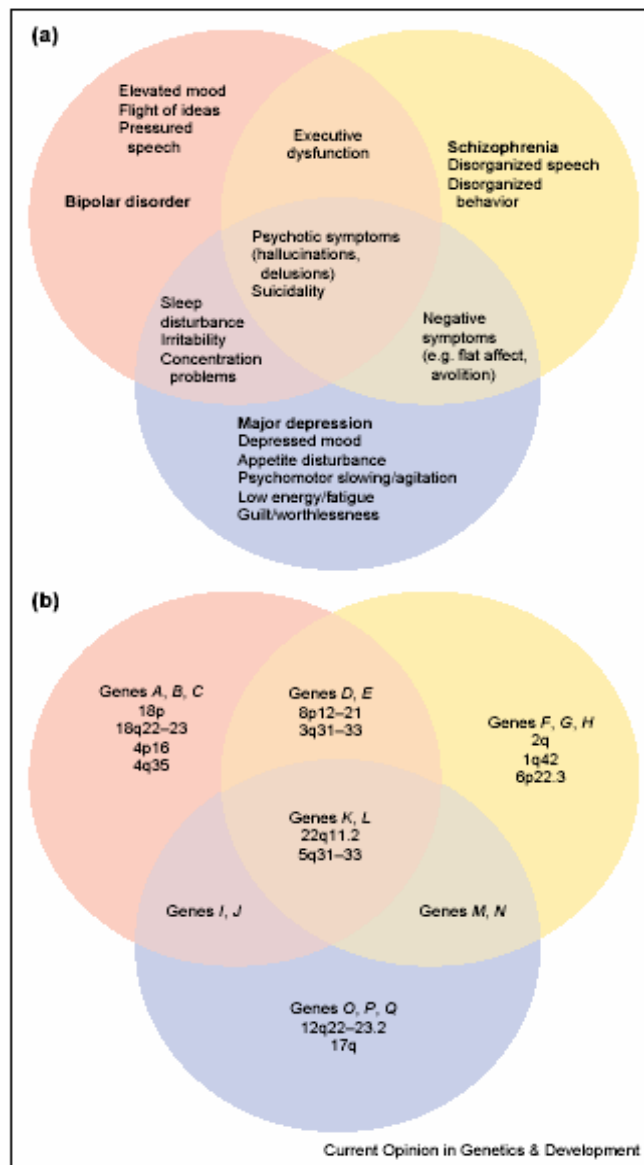
3.3.5 Limitaciones

Existen dos importantes fuentes de complejidad en los trastornos mentales que limitan la investigación genética en el momento actual. La **dificultad en la validación de los sistemas de clasificación de enfermedades**, ya que los fenotipos que se describen en psiquiatría se basan en criterios clínicos y no en marcadores patognomónicos, y de este modo se afectan la validez y capacidad de replicación (704). A pesar de esto existen numerosos movimientos que buscan definiciones cada vez más generales y objetivas y son muchos los métodos de entrevista estructurada propuestos con el fin de superar este impedimento.

Estas dificultades son **consecuencia de la complejidad del cerebro humano**, que encierra el más alto nivel de funcionamiento. Es así difícil clasificar la cognición y sus procesos, las emociones o las conductas así como los estados psicológicos que acompañan al ser humano en su adaptación al ambiente (705). Uno de los mayores avances en este sentido sería el estudio del cerebro in vivo con técnicas de neuroimagen funcional (706). Aún así estos avances son recientes y discretos y queda mucho camino por recorrer en este sentido.

Ilustración 17. Representación gráfica del solapamiento entre los diagnósticos de esquizofrenia y trastornos afectivos, según la clasificación DSM-IV(707)

- (a) Síntomas y signos compartidos por los trastornos mentales representados.
- (b) propuesta genética correspondiente, modelo que explicaría la heterogeneidad clínica y la falta de resultados en investigación genética (resultados no validados)



Los **complejos modelos de transmisión genética en las enfermedades mentales**, suponen la otra gran limitación en la investigación genética en psiquiatría donde la correspondencia un gen-una enfermedad no se observa debido a diversos fenómenos. Algunos de ellos serían la penetrancia, la variabilidad en la expresión, la interacción con el ambiente, la pleiotropía y los

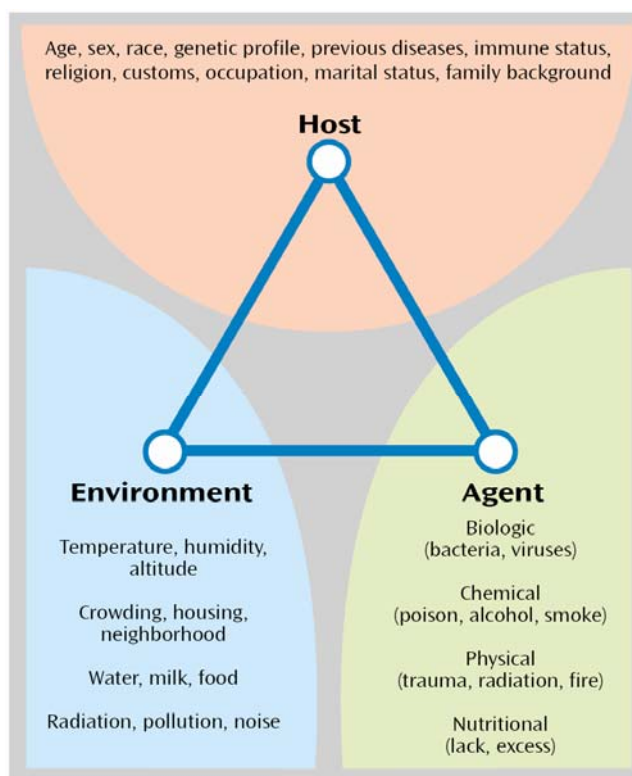
modelos de herencia oligogénicos o poligénicos así como la herencia mitocondrial, el *imprinting* y otros fenómenos epigenéticos (573;708). La alta comorbilidad de los distintos trastornos producida también, en parte por las deficiencias de la clasificación, se ha demostrado en estudios clínicos y de la comunidad (709;710) y suma complejidad y confusión al estudio.

Para la resolución de estos problemas, se han propuesto métodos como el uso de endofenotipos para la clasificación y estrategias en relación con la epidemiología genética, que se verán en posteriores apartados.

3.3.5.1 Epidemiología genética

Las aplicaciones de la epidemiología genética a las ciencias del comportamiento y trastornos mentales es una de las formas de subsanar las fuentes de complejidad inherentes a la investigación genética en psiquiatría. La clásica investigación genética se basa en el triángulo huésped-agente-ambiente.

Ilustración 18. Triángulo ambiente-agente-huésped, triángulo epidemiológico (698).

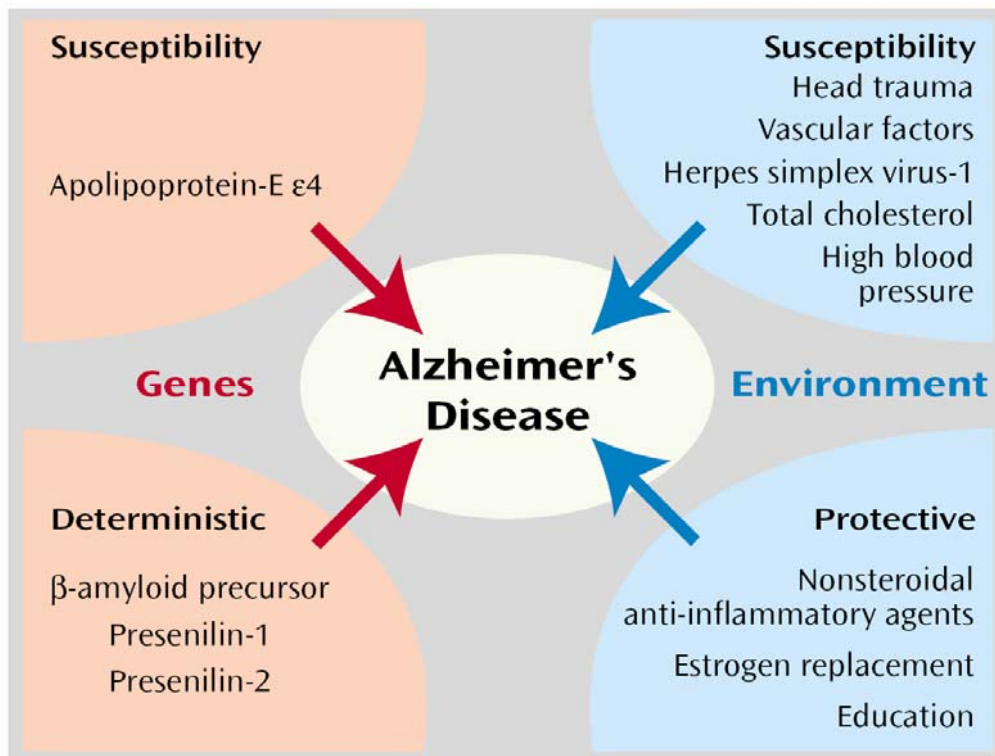


Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que un individuo padezca una enfermedad actuarán sobre uno de esos tres vértices. La genética subraya el papel de los factores genéticos, que en interacción con otras zonas

de riesgo, son capaces de producir vulnerabilidad o protección respecto a la enfermedad. La hipótesis es que una combinación similar de una serie de factores que actúan sobre individuos susceptibles puedan producir fenotipos parecidos (698).

Las técnicas empleadas son el muestreo de familias concretas para estudios de ligamiento dirigidos, para maximizar la potencia del estudio. También los diseños se basan en estudios retrospectivos, y una vez sugerida la hipótesis se ponen en marcha estudios de cohortes para demostrar la causalidad. Sofisticados diseños y métodos de análisis se emplean para detectar factores de riesgo tanto ambientales como de otro tipo. Los estudios suelen establecer un ambiente concreto y estudiar cambios genéticos o unos factores genéticos ambientales y variar el ambiente para ver el efecto. Las limitaciones de los dos tipos de estudios se solventan con múltiples trabajos en ambos sentidos que corroboren los resultados. Así, los estudios de migración son muy importantes para medir factores de riesgo cultural y ambiental. Los estudios de cohortes prospectivos siguen siendo los más fiables y potentes para demostrar causalidad.

Ilustración 19. Ejemplo de una enfermedad y sus factores de riesgo: el Alzheimer.



Los estudios de población serían la solución propuesta por muchos genetistas ya que estudian grandes poblaciones, diferentes entre sí. Los estudios de asociación poblacionales trasladan, directamente la genética a la salud de la población. Estos estudios pretenden evaluar el impacto de las alteraciones genéticas en la salud y la enfermedad del ser humano. También permiten la identificación de nuevos polimorfismos y SNPs, establecer riesgos de un polimorfismo en la población en general y medir la eficacia de los tests genéticos. Uno de los objetivos más importantes en este campo es la medida y el estudio de la interacción genética-ambiente, campo en pleno desarrollo en el momento actual.

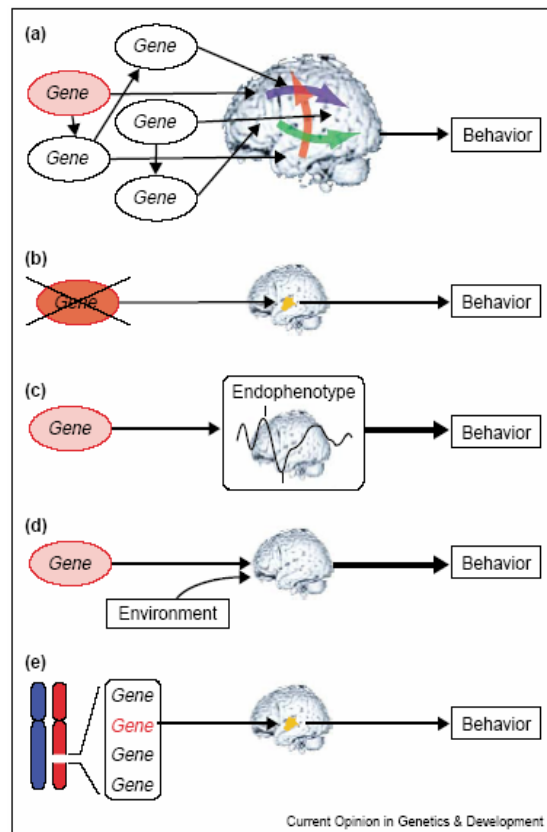
3.4 Nuevos horizontes

A pesar de la relación entre genes y enfermedades que se han establecido gracias a los estudios de asociación, la metodología de la genética en psiquiatría cuenta con importantes limitaciones en el momento actual. La nueva perspectiva de la genética con la inclusión del ambiente supone un abordaje distinto y una esperanza para la investigación genética en psiquiatría.

Inoue y Lupski (2003) proponen distintos modelos para el estudio de la conducta humana como se pueden ver en la ilustración 20.

Ilustración 20. Modelos para el estudio de la conducta humana

Abordajes para el estudio de la conducta humana. (a) La complejidad de la conducta es tal que es el resultado de la interacción entre genes que confiere susceptibilidad (rosa) y otros. (b) Es posible que algunas características psicopatológicas específicas dependan de un solo gen. (c) Una alteración en un gen puede reflejar un parámetro observable biofisiológicamente (endofenotipo) que se asocia con un rasgo de la conducta. (d) El ambiente modula el efecto de un gen sobre la conducta. (e) Cuando se establece una relación entre un gen y un trastorno las regiones adyacentes del cromosoma son dianas para próximos estudios.



3.4.1 Interacción genética-ambiente en Psiquiatría

3.4.1.1 Introducción-concepto

En psiquiatría, se define ambiente como el conjunto de condiciones y procesos que favorecen o empeoran la salud mental, tanto los factores que influyen en las primeras etapas del desarrollo (crianza) como los que actúan en el individuo a lo largo de su vida. Así la interacción y correlación entre genética y ambiente se entiende, también, como la relación entre naturaleza y crianza. Sin embargo, ambientoma y genoma no actúan directamente uno sobre otro (excepto en el caso de las mutaciones) y pueden modificar el fenotipo particular tanto a nivel celular, como de órgano, como a nivel de individuo. Esta nueva visión de la

psiquiatría sitúa a la especialidad en la conexión entre la medicina, la genética, las ciencias ambientales y la sociología médica.

La genética médica, tradicionalmente dedicada al estudio de las enfermedades de transmisión mendeliana (en las que el ambiente apenas influye) se centra hoy en trastornos con herencia poligénica, más complejos y más frecuentes. En estas patologías se produce una interacción entre una susceptibilidad biológica a la enfermedad con un condicionamiento ambiental. Ejemplo de estas enfermedades mentales serían la esquizofrenia o el alcoholismo, los trastornos afectivos mayores y la demencia que aparece en las últimas etapas de la vida. Aún así la investigación genética-ambiente está dando sus primeros pasos. Aunque se han propuesto varios genes para las psicosis afectivas, pocos son los resultados al respecto. Esto es consecuencia, probablemente de que muchos de ellos dependen de la expresión genética que es difícil de detectar en estudios transversales, y también de no considerar los factores ambientales. Sería también muy útil lograr definir estadios genéticos a lo largo del desarrollo, de manera que la interacción entre genética y ambiente temprano pudiera constituir una susceptibilidad que se desencadenara con el estrés cotidiano en la edad adulta. Antes de conseguir resultados en términos de prevención y tratamiento, la combinación genética-ambiente precisa de mayores estudios e investigaciones (632).

Es muy probable que genoma y ambiente actúen conjuntamente en el desarrollo y expresión de enfermedades complejas, como los trastornos mentales y la conducta, aunque muchas veces se estudian como factores independientes. Se han descrito dos formas en que esto puede suceder: interacción y correlación entre genoma y ambiente. La correlación puede ser pasiva, evocativa o activa, y aunque existan solapamientos entre los distintos tipos cada uno tiene su característica definitoria (630;711-713). Se define la correlación pasiva asumiendo que el niño recibe el 50% de los genes de cada progenitor (el genoma en su totalidad) y también una parte importante del ambiente que es determinado en alto grado por los padres. Este tipo de correlación es característica de la primera infancia. En la correlación evocativa, las características del niño provocan una respuesta del ambiente hacia el individuo (reacción por ejemplo de padres, profesores y otros niños al comportamiento agresivo). Por último, la correlación activa se caracteriza, sin

embargo, por que el niño busca en el ambiente características que corresponden a su predisposición genética (por ejemplo un niño agresivo se reúne con otros niños con las mismas tendencias).

Las investigaciones más recientes han identificado que ciertas características clásicamente consideradas como ambientales, tienen también un componente genético. Este descubrimiento resulta de vital importancia en la epidemiología psiquiátrica dada la complejidad de los patrones de conducta. Así ciertos factores genéticos pueden determinar, en parte la asociación con factores ambientales que favorezcan la manifestación de la enfermedad (687). Los estudios se centran en la correlación evocativa genoma-ambiente, estudiando la respuesta en muestras de gemelos, que se separaban entre los padres biológicos y los adoptados. En estos dos estudios se observa cómo las características de los padres biológicos: conducta antisocial y abuso de alcohol, se corresponden con el ajuste que experimentan los padres adoptivos durante la infancia y adolescencia del gemelo. Según estos estudios y dada la influencia que la genética tiene en el ambiente en general parece necesario considerar el factor genético siempre que quiera considerarse la influencia ambiental en la epidemiología psiquiátrica (630).

Siempre es necesario tener en cuenta la posible interacción entre genética y ambiente al estudiar la conducta y la psicopatología aunque, en general, los estudios sobre gemelos, hermanos y adoptados no lo consideran. La propia dificultad intrínseca para diferenciar factores genéticos de factores ambientales, hace más complicado aún estimar su interacción y el resultado de ésta. Pero sí existen algunos estudios que han considerado esta interacción en conducta antisocial (714), abuso de alcohol (715), esquizofrenia (716) e inicio de depresión (717). Según todos estos datos la interacción genoma-ambiente parece expresarse como una mayor vulnerabilidad al estrés en individuos que padecen un alto riesgo genético de sufrir la enfermedad. Sin embargo los mecanismos intrínsecos, mediante los cuales se produce esta relación están aún por descubrir. Ciertos autores proponen seis modelos que explicarían de qué manera se produce esta interacción hasta que afecta al fenotipo (718;719). El tipo I es aquel en que tanto el factor genético como el ambiental están relacionados con la enfermedad. Es necesario que ambos aparezcan para que lo haga también la patología y, por tanto, ninguno de ellos por separado puede

condicionar el trastorno. Es el clásico modelo de herencia utilizado en los diseños de estudios genéticos. En el tipo II, sin embargo, el factor ambiental que predispone a la enfermedad es suficiente para aumentar su riesgo independientemente de la genética, y por el contrario, en el tipo IV es la carga genética desfavorable la que, por sí sola, aumenta el riesgo para el trastorno (estrictamente estos dos tipos no constituyen modo alguno de interacción). En el tipo IV actúa tanto el factor ambiental como el genético pero de modo independiente, de forma que cada uno aporta un porcentaje de riesgo a la enfermedad. En los modelos V y VI el factor genético puede actuar como un factor protector o de riesgo, según el ambiente con el que interaccione. En el tipo V el gen actúa como un factor protector, independientemente de las características del ambiente y en el VI el mismo genotipo aumenta el riesgo solo en el caso de estar sometido a unas circunstancias ambientales concretas.

3.4.1.2 Influencia de la “nueva era genómica” en la psiquiatría. Conclusiones.

Son muchos los progresos genéticos que tuvieron lugar desde que, en 1953 Watson y Crick publicaron la estructura en doble hélice del DNA y Franz Kallman revisó los progresos en ese momento en genética y psiquiatría. Kallman publicó una compleja serie de estudios familiares y de gemelos en Europa y EEUU que reconocían el componente hereditario de la esquizofrenia y la psicosis maniaco-depresiva (720-722), y que han sido validados, replicados y superados, a lo largo de estos años. El gran avance en la genética y el nuevo concepto de interacción genética y genómica abre un periodo de investigación ante la que los autores se muestran optimistas y esperanzados. En el editorial del volumen del American Journal of Psychiatry que en el 2003 se dedicó en exclusiva a este tema, se plantean estos avances como material interesante para cualquier psiquiatra en su práctica clínica, independientemente de su orientación o del tipo de pacientes que trate. Las herramientas genéticas combinadas con los hallazgos en ambiente podrían, en los próximos 50 años suministrar procedimientos para mejorar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mentales, aumentar la calidad de vida de los pacientes y reducir el sufrimiento e incluso suponer una innovación en las casi inexistentes técnicas de prevención en psiquiatría. Cualquier psiquiatra debe estar preparado y formado para asimilar todos los descubrimientos que se produzcan

en este campo en los años próximos y que podrían revolucionar la práctica cotidiana del clínico. En este nuevo concepto, en vez de buscar genes responsables de enfermedades se buscan los interruptores que “activan o encienden” los genes para que se expresen, y las que los “desactivan”. Se trataría así de conseguir el paso de la “molécula a la mente”, para comprender la complejidad de la patología mental desde las herramientas suministradas por la genética molecular, en combinación con los numerosos factores que la modulan.

3.4.2 Naturaleza y crianza

La investigación acerca de la relación entre los genes y los factores ambientales en las fases iniciales de la vida, resurge con la secuenciación completa del DNA, y con la búsqueda continua del origen y el tratamiento de las enfermedades mentales.

Los avances en epidemiología y en genética molecular, sobre todo los referidos a la esquizofrenia, arrojan luz sobre el papel de los factores ambientales no compartidos y sobre su influencia en una misma estructura genética. Los métodos epidemiológicos pretenden diferenciar entre la contribución genética o ambiental sobre ciertos rasgos en los organismos y también explicar la interacción entre ambos factores como responsables de la biodiversidad. El estudio no se refiere a genes concretos, sino a porción heredada del rasgo y porción ambiental. Para ello se emplean los estudios familiares, de gemelos y de adopción. Los estudios moleculares pueden representar la contribución que la genética tiene en los trastornos psiquiátricos a nivel de población pero no puede definir genes concretos. Hoy en día los trastornos psiquiátricos son considerados heterogéneos, con múltiples influencias genéticas, y con un patrón de herencia no mendeliano. Los métodos empleados por los estudios moleculares son el linkage y las asociaciones alélicas.

A pesar de las creencias generales, más del 50% de un trastorno mental, es atribuible al factor ambiental, incluso en la esquizofrenia. Así para esta enfermedad se han descrito factores de riesgo, identificados en el ambiente no compartido como problemas en el embarazo y el parto, nacimiento en ambiente urbano, nacimiento en los meses de invierno, cannabis, alteración en la comunicación con la madre, etc . Ciertos autores señalan la importancia

también de factores epigenéticos como el *imprinting* en los padres y los efectos de la metilación. A pesar de la sucesiva descripción de factores etiológicos en la esquizofrenia, continúa siendo insuficiente la prevención y la detección precoz del trastorno. Solo el Alzheimer ha mostrado patrones de herencia tanto mendelianos como poligenéticos, y podría servir de modelo para el estudio de los trastornos mentales.

Las teorías actuales del neurodesarrollo, aplicadas por el momento a la esquizofrenia, son capaces de sintetizar la dicotomía genética-ambiente y las interacciones del genoma-proteoma-ambiotoma en la enfermedad mental. Además, explican el funcionamiento de las enfermedades poligénicas y abren una nueva era en el estudio de la patología mental, superando la dicotomía genética-ambiente y el determinismo genético (650)

Este nuevo enfoque de la genética propone un distinto abordaje en la investigación y ha generado el término “Proyecto ambientoma humano” (634). Esta búsqueda iría dirigida a la definición de las características, condiciones y procesos que influyen en el debut de la enfermedad así como en su curso, y que interactúan con los genes y sus proteínas. Las características ambientales deben ser identificadas tanto en fases precoces como en el desarrollo vital y afectarían al curso y la puesta en marcha de la enfermedad. Esta nueva visión de la enfermedad buscaría no sólo genes candidatos a la enfermedad como en la antigua genética psiquiátrica, sino también síntomas candidatos y endofenotipos o rasgos de vulnerabilidad que puedan identificarse con expresión genética (simple o en combinación con otros factores) (723;724). La concreción de estos factores ambientales que puedan empeorar o mejorar el curso de la enfermedad, en ciertos casos sobre todo si actúan en etapas concretas de la vida, permitiría tratar o prevenir el desarrollo de los trastornos. El planteamiento de esta “psiquiatría del ambiente” (631) exige una visión muy amplia para enfocar el estudio y las intervenciones que permitan una actuación hacia un aumento de la salubridad ambiental. Se tiende así a un enfoque multidisciplinar en el que participan ciencias como la química médica, la farmacología, la farmacogenética e incluso la nutrición. Otras doctrinas relacionadas e influyentes en el estudio de la interacción genética serían la ecología humana, la sociología, la psicología y la psiquiatría social.

El catálogo de condiciones y exposiciones ambientales nocivas para la salud elaborado por Ernest Gruenberg en 1962 para la Asociación Americana de Salud Pública, como parte de la guía: “Trastornos mentales: guía de control y prevención”, supone el único antecedente histórico de un mapa del ambientoma. Una actualización que combinara ambientoma y genoma podría aclarar las interacciones entre los distintos elementos, la complementariedad y detalles en expresión de ciertos genes. Quizá la relación entre estos datos con etapas concretas de la vida del individuo podría dar respuesta a grandes interrogantes que persisten a pesar de la secuenciación completa del DNA humano. Aunque la guía de Gruenberg de 1962 recopila enfermedades que ya no existen y no contempla múltiples descubrimientos científicos acaecidos desde entonces, su significado y utilidad inicial serían muy vigentes en la actualidad. Eran guías elaboradas de forma análoga a las de enfermedades infecciosas y así daban unas pautas muy claras de detección y actuación en las primeras fases del trastorno con intención preventiva, de diagnóstico y de tratamiento precoz.

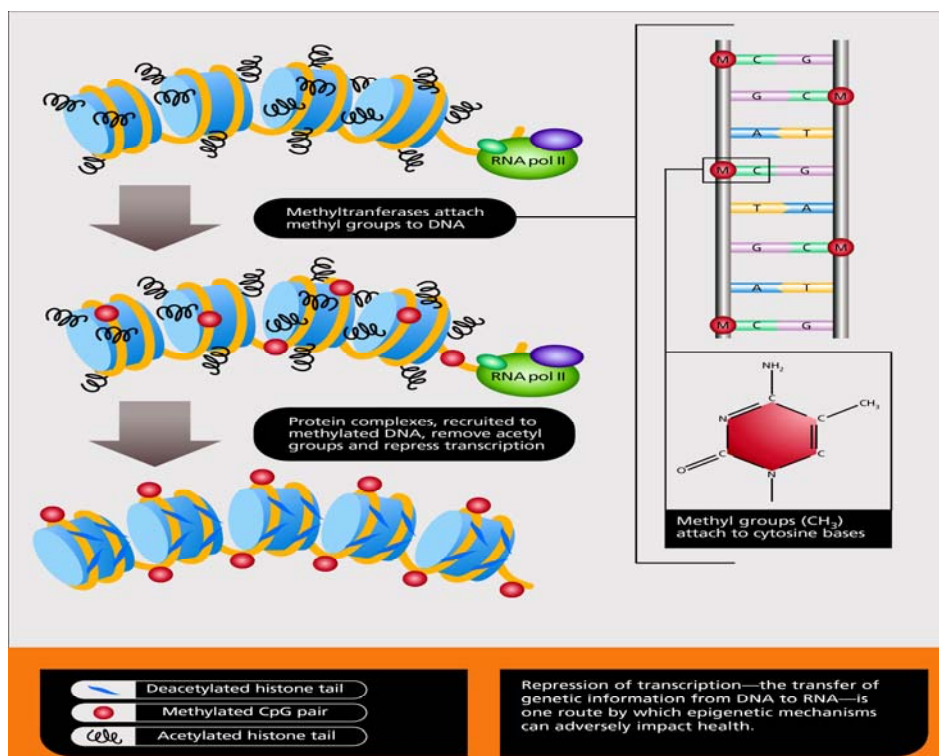
En la actualidad sólo un comité internacional de expertos podría sintetizar los hallazgos existentes respecto al ambientoma y definir las necesidades en investigación. Este paso permitiría, más adelante el relacionar genoma-proteínoma y ambientoma, identificar endofenotipos y definir las interacciones, olvidando el modelo “un gen-un síndrome” (631). Las medidas en estos estudios han sido frecuentemente difíciles de validar y presentan baja fiabilidad. La relación exposición ambiental-expresión genética, una vez comprobada permitiría medidas más fáciles y objetivas de estos parámetros (PCR) y las asociaciones podrían lograr la superación de estas barreras metodológicas. La tendencia así sería una elección minuciosa del tema a estudio (teniendo en cuenta la influencia que el ambiente tiene sobre la expresión genética) y la elección de medidas ambientales posibles y fiables. Esta visión consideraría las enfermedades más frecuentes y las que presenten mayor grado de discapacidad y minusvalía.

3.4.2.1 Factores epigenéticos

La epigenética es la ciencia que describe cómo la función de los genes puede variar sin que se altere su estructura. Estos factores se han estudiado en

múltiples enfermedades como el cáncer, enfermedades respiratorias, cardiovasculares y también neurocognitivas. Literalmente la palabra significa “además de los cambios en la secuencia genética” y su significado es, en la actualidad el de los procesos que alteran la actividad de los genes sin cambiar la secuencia del DNA. También produce cambios que se transmiten a las células descendientes (aunque en ciertos casos se ha experimentado un cambio reversible). Las modificaciones epigenéticas, cualquiera sea el mecanismo, desaparecen con cada nueva generación durante la gametogénesis. La importancia de los fenómenos epigenéticos radica en que, gracias a ellos ciertos factores ambientales son capaces de variar la actividad de un gen, explicando la modulación que el ambiente pueda tener sobre la genética. Los procesos son naturales y vitales para muchos organismos aunque, en sentido contrario también pueden actuar como agentes de enfermedad. Se han descrito distintos procesos epigenéticos pero el más estudiado, posiblemente por la sencillez técnica es la metilación del DNA (Ilustración 21). En este proceso se suma o se elimina un grupo metilo, predominantemente en las zonas de repetición de bases de citosina. Fue descrito, por primera vez en 1983 en relación con el cáncer.

Ilustración 21. Descripción del proceso de metilación, uno de los mecanismos epigenéticos.



Otro proceso importante en la epigenética es la modificación de la cromatina (histonas y DNA del núcleo). La alteración estructural de la cromatina influye en la expresión genética, de manera que la cromatina muy compacta tiende a no expresarse y la abierta es la que se expresa con más facilidad.

La metilación o la acetilación pueden también silenciar uno de los alelos del gen, el llamado fenómeno de *imprinting*, y producir también cambios epigenéticos. En relación con la enfermedad los problemas aparecen si el alelo que queda activo es más susceptible a ciertos agentes externos. En la especie humana se han identificado unos 80 genes susceptibles de *imprinting*.

La epigenética se ha centrado fundamentalmente en el estudio del cáncer, y después ha sido aplicada a otras enfermedades. Por este motivo los agentes epigenéticos más estudiados han sido ciertas sustancias químicas pero también otros factores como los cuidados recibidos por las crías recién nacidas de su madre, el contacto físico madre-cría, pueden influir a largo plazo en el comportamiento de la descendencia. En estos estudios se ha observado metilación del DNA y acetilación de histonas en el gen promotor del receptor de glucocorticoides en el hipocampo de la cría. Este efecto era además reversible mediante la administración de tricostatina A en las crías mayores.

En los trastornos mentales se han estudiado cambios epigenéticos, sobre todo en esquizofrenia.

En esta línea de Investigación se fundó en diciembre de 2005 el Proyecto Epigenoma Humano en Estados Unidos que tiene como objetivo crear un mapa genético que describa las metilaciones y modificaciones de las histonas en distintos sitios de tejidos sanos. Esta base servirá para comparar el DNA sano con el enfermo y averiguar los cambios epigenéticos que pudieran estar implicados en la enfermedad. La aplicación de este proyecto sería más inmediata en el cáncer pero puede ser muy útil en el avance de la genética médica.

3.4.3 Concepto de fenotipo, ambiente y endofenotipo

3.4.3.1 Fenotipo

El fenotipo corresponde a las características observables de un organismo, que son consecuencia de las influencias de la dotación genética del individuo (genotipo) y de su ambiente (ambiente) (725).

Frecuentemente no es fácil identificar fenotipos. En psiquiatría, en concreto, las dificultades intrínsecas del diagnóstico y las clasificaciones son consecuencia de la heterogeneidad de los trastornos mentales y los síndromes clínicos. Dentro de estas categorías sindrómicas se pretenden definir subgrupos clínicos con características comunes (fenotipos intermedios) lo cual significaría un avance no solo en el diagnóstico, sino también en tratamiento y pronóstico. El endofenotipo se define como una serie de rasgos observables, aunque en la actividad clínica pasen desapercibidos, que suponen la expresión de determinados genes. Este concepto no es sinónimo de fenotipo intermedio, marcador biológico, rasgo subclínico o marcador de vulnerabilidad en el que puede o no haber participación de factores genéticos (726). Las características del endofenotipo son:

- El endofenotipo se asocia a enfermedad en la población.
- El endofenotipo es heredable.
- El endofenotipo es independiente del estado, es decir, se manifiesta en el individuo tanto cuando la enfermedad está activa como cuando no lo está.

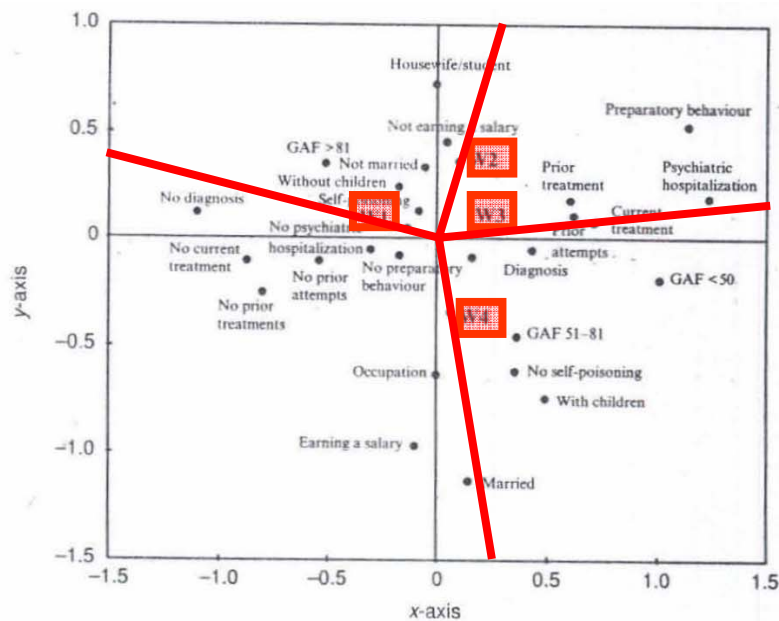
Dentro de las familias se transmiten endofenotipos y enfermedades (se sugieren no obstante otros criterios adicionales para identificar endofenotipos de enfermedades que se transmiten con patrones de herencia más complicados).

El endofenotipo que se identifica en los miembros afectados de una familia, aparece en los miembros no afectados de esa familia en una proporción mayor a la que incide en la población general.

El uso de los endofenotipos también se ha propuesto como solución para una clasificación de las enfermedades mentales más cercana a la realidad biológica y genética de la psiquiatría (698).

En un trabajo preliminar de nuestro grupo (727) encontramos fenotipos intermedios relacionados con la conducta suicida y la fase del ciclo menstrual en una muestra de mujeres con intento de suicidio. En la Ilustración 22 se observa como las mujeres que se intentan suicidar en la primera semana del ciclo (W1) se asocian con un nivel de educación mayor y falta de historia de intentos de suicidio, en la segunda (W2) son estudiantes o amas de casa que no ganan salario, en la tercera (W3) tienen antecedentes de historia psiquiátrica y niveles bajos de educación, en la semana 4 (premenstrual) se asocia con mujeres casadas.

Ilustración 22. Análisis de correspondencia en el que se observa la relación de la semana del ciclo menstrual (W1=1 semana del ciclo, W2=2 semana del ciclo, W3=3 semana del ciclo, W4=4 semana del ciclo) con las características del intento. Para interpretar el gráfico hay que unir el origen de coordenadas con W1, W2, W3, W4 sucesivamente. La distancia de las distintas variables del gráfico a estas líneas representa su relación.



Correspondence analysis. W1, week 1; W2, week 2; W3, week 3; W4, week 4; GAF, Global Assessment of Functioning.

3.4.3.2 Ambientetipo

El concepto de ambientetipo corresponde a un ambiente que tiene continuidad a lo largo del tiempo. Este concepto novedoso plantea la necesidad de definiciones estrictas de las características del ambiente, del mismo modo que se exige a los rasgos genéticos del paciente. Un punto de partida sería el crear un catálogo de ambientotipos que superara la tradicional dicotomía de causas predisponentes y causas precipitantes de trastorno mental (sin invalidar

ambos conceptos). Esto supondría un intento de sistematización de algún tipo de estructura de tipo multiaxial en un sentido más amplio de lo que aparece en el DSM-IV. A este respecto, se podría adaptar inicialmente la clasificación de riesgos ambientales de salud propuesto por McDowall:

- Riesgos fisicoquímicos naturales
- Riesgos fisicoquímicos de fabricación humana
- Riesgos biológico-orgánicos naturales (aunque también de fabricación humana)
- Riesgos macrosociales
- Riesgos micro- o psicosociales
- Riesgos profesionales (en la práctica derivarían de las anteriores)

3.4.3.3 Endofenotipos:

La genética surge como una nueva ciencia a principios del siglo XX. Sus hitos fundamentales: el descubrimiento en 1953 de la estructura del DNA, y la secuenciación en el año 2001 del genoma humano, son sólo el comienzo de una ciencia en rápido desarrollo. La nueva visión de la genética como modos de herencia complejos, poligénicos en los que también influyen factores ambientales ha dado lugar a conceptos innovadores, como el de endofenotipo, que permiten un mejor estudio y comprensión de la genética actual (725).

Tabla 24. Aportaciones en nomenclatura genética, a lo largo de la corta historia de esta ciencia (725).

Año	Término	Autor
1902	Genética	William Bateson
1909	Genotipo/Fenotipo	Wilhem Johanssen
	Contribución multifactorial en el fenotipo (factores no genéticos)	H. Nilsson-Ehle
1941	Herencia poligénica	K. Mather

Mientras que el genotipo (medible mediante técnicas de PCR o secuenciación genética) significa una susceptibilidad probabilística de enfermedad, el fenotipo reúne las características observables de un organismo, lo que combina sus peculiaridades genéticas y la influencia ambiental. Ambos conceptos coinciden en los trastornos con un modo de herencia mendeliano, pero no en las

enfermedades genéticas complejas (728;729). La probabilidad genética describe cómo un genotipo puede dar lugar a un fenotipo (682;730), aunque en este proceso pueden ser importantes ciertos factores epigenéticos (731) así como otros factores de origen desconocido, llamados estocásticos (732). La combinación de estos factores a lo largo del desarrollo en el tiempo del organismo, dará lugar al fenotipo observable (733-735).

A pesar de los importantes avances de los últimos años: la consecución del proyecto genoma (530;531), y los numerosos estudios de ligamiento y asociación, la psiquiatría no ha conseguido apenas progresar en el campo de la genética, al menos al intentar establecer una relación entre sus categorías nosológicas y ciertos genes (736;737). Entre las dificultades que se atribuyen a este fracaso destaca la heterogeneidad de los trastornos descritos, así como su complejidad y origen multifactorial (738-741). Otro obstáculo añadido es el propio sistema nervioso objeto de estudio, formado por múltiples células diferentes entre sí, que interaccionan de distintas maneras unas con otras, modificables también por factores externos, e incluso por las relaciones sociales e interpersonales, característica inexistente en cualquier otro sistema del organismo humano (742).

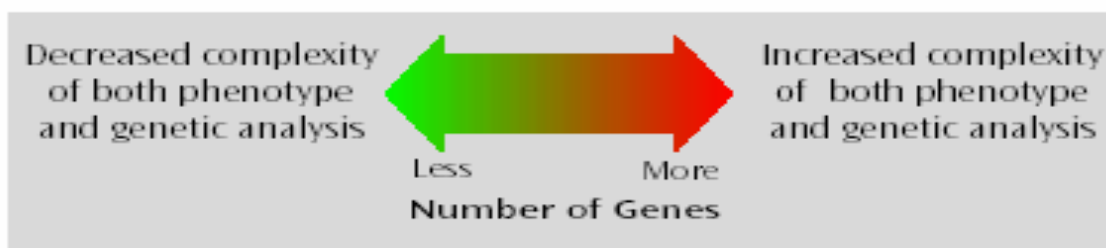
3.4.3.3.1 Concepto de endofenotipo

La combinación genética-ambiente en la definición de fenotipo, es bien conocida desde 1950. El primer modelo multifactorial de esquizofrenia se elaboró en 1967, aplicando la teoría empleada previamente por Falconer para explicar la diabetes (743). A partir de entonces se comprobó que los modelos de clasificación de enfermedades mentales no se correspondían con las alteraciones genéticas. Gottesman y Shields definieron el término endofenotipo, a partir del concepto descrito en 1966 en relación con la evolución de los insectos. Así a finales del siglo XX establecieron los endofenotipos como fenotipos internos identificables con ciertos tests bioquímicos o examen microscópico (744).

Este término servía así para acercar la terminología psiquiátrica y los hallazgos genéticos, contribuyendo a comprender la etiología de los trastornos mentales. Un modelo racional establece una proporción positiva entre la complejidad del fenotipo y el análisis genético con el número de genes que codifican y

determinan esa situación, de forma que cuanto más complejo sea el fenotipo y el análisis de los componentes mayor número de genes estarán implicados en él, y viceversa (725). Este modelo se esquematiza en la Ilustración 23.

Ilustración 23. Modelo racional del endofenotipo. A mayor complejidad del fenotipo y mayor dificultad del análisis genético, mayor número de genes estarán implicados (725)



La descripción de endofenotipos lograría así definir los pequeños rasgos o componentes de una enfermedad, y su correlato genético, más sencillos que los correspondientes al trastorno mental completo. La unión de los pequeños hallazgos, podría más tarde identificar susceptibilidad genética. A pesar de lo prometedor del término endofenotipo, éste ha estado apartado durante años de la investigación. En la actualidad y gracias a los estudios de ligamiento y de asociación y los modelos animales, se ha propuesto su importancia y necesidad para salvar las distancias entre la causa genética de la enfermedad y los datos observables en psiquiatría (745-750). Los endofenotipos se describen a distintos niveles:

- Neurofisiológico
- Bioquímico
- Endocrinológico
- Neuroanatómico
- Cognitivo

Nuevas y prometedoras técnicas de neuroimagen funcional (Resonancia magnética funcional (RMNf), Tomografía mediante emisión de fotón único (SPECT), Tomografía por emisión de positrones (PET) (751;752) también pueden aportar muchos datos en la elaboración de endofenotipos.

Los términos “fenotipo intermedio”, “rasgo subclínico”, “marcador biológico” y “marcador de vulnerabilidad” se han utilizado como sinónimos de endofenotipo,

pero la diferencia fundamental es que éste tiene un correlato genético por definición (725).

3.4.3.3.2 *Análisis genético del endofenotipo*

Los endofenotipos deben ser tan sencillos como sea posible, es decir de herencia monogénica. Sin embargo, en la realidad la mayoría son poligénicos aunque más simples que el trastorno mental completo. Además muchos pueden ser consecuencia no de la genética sino del ambiente o de factores epigenéticos. De este modo se han adaptado los criterios de los marcadores biológicos en psiquiatría para definir los endofenotipos, con el objetivo de definir lo más concretamente el concepto (753). Estos criterios se explicaron de forma detallada en apartados anteriores.

Los endofenotipos se han aplicado en el estudio de enfermedades en otras especialidades de la medicina y así, en cardiología se ha descrito gracias a este método el síndrome QT largo caracterizado por síncope, arritmias ventriculares y muerte súbita. Aunque en los afectados y familiares no se detectaban los síntomas del síndrome sí se logró, utilizando como endofenotipo el alargamiento del QT, el hallazgo del correlato genético subyacente y reproduciendo la enfermedad en un modelo animal se avanzó también en su tratamiento (754-756). En otras muchas enfermedades se han descrito también endofenotipos mediante los que se ha logrado el hallazgo de la base genética. Así en la hemocromatosis idiopática, la epilepsia juvenil mioclónica o la polipomatosis familiar adenomatosa. También se utiliza esta aproximación actualmente para la investigación genética en enfermedades complejas como la diabetes, la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia donde existen técnicas de medidas objetivas y diagnósticas que se proponen como endofenotipos.

En psiquiatría se han propuesto los endofenotipos para el estudio genético de esquizofrenia (751;757-759), trastornos afectivos (745;750;760;761), Alzheimer (762), déficit de atención e hiperactividad (763) y trastornos de la personalidad (764), en los que los estudios de ligamiento y asociación han tenido ciertos resultados. La elección de los endofenotipos se ha acompañado del desarrollo de modelos animales y subclasificaciones clínicas.

3.4.3.3.3 *El modelo de esquizofrenia como ejemplo del estudio de endofenotipos*

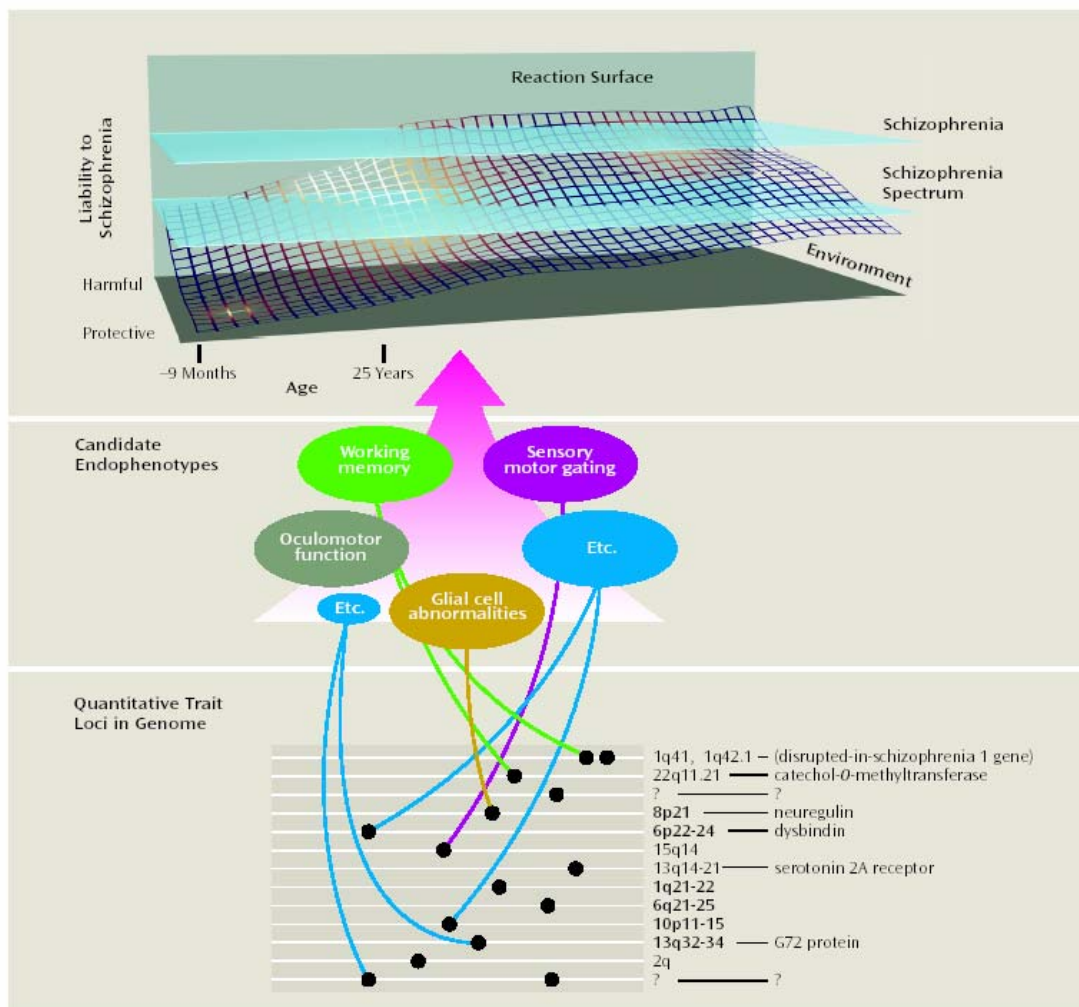
Existen evidencias científicas de la existencia de un déficit neurofisiológico en la respuesta “*sensory motor gating*” en los pacientes con esquizofrenia, es decir, se observa una dificultad de estos pacientes para filtrar la información de distintas fuentes. Estas dificultades han sido atribuidas a alteraciones en los circuitos neuronales de inhibición (765;766). A partir de estos hallazgos se estudió el test de inhibición prepulso en la que un estímulo sensorial busca una respuesta refleja no condicionada. Si previamente se aplica un estímulo débil, la respuesta al estímulo disminuye en los esquizofrénicos comparados con sujetos sanos (767;768). También existen datos preliminares en familiares sanos de esquizofrénicos (769), lo que propone esta medida como endofenotipo del trastorno. Sin embargo otros factores ambientales pueden influir en este test (770), que además se altera en otras patologías como el trastorno obsesivo-compulsivo (771) y la enfermedad de Huntington (772). Otra característica que favorece el que esta respuesta alterada sea un endofenotipo es que se conserva a lo largo de toda la evolución de los vertebrados. También se ha propuesto el test de supresión P50 como otro posible endofenotipo de la enfermedad. Consiste en la presentación de dos estímulos auditivos, separados por 500 milisegundos y la medida del correlato EEG en las respuestas positivas. En individuos sanos el segundo impulso está atenuado en amplitud respecto al primero, circunstancia que no ocurre en los pacientes esquizofrénicos ni en sus familiares sin la enfermedad (773). La heredabilidad de esta respuesta también ha sido estudiada en trabajos con gemelos (774), con el resultado esperado para proponer también esta medida como endofenotipo. Se ha hipotetizado incluso la correspondencia con un locus en el cromosoma 15 en el lugar donde se localiza el receptor de la alfa 7 nicotinacetilcolina. También se ha observado un desequilibrio de ligamiento entre la región y variantes promotoras del alfa 7 que se han asociado a esquizofrenia y/o anomalías en la supresión de P50 (775).

La característica “*eye-tracking dysfunction*” se ha asociado desde 1908 a esquizofrenia. Los movimientos “*smooth pursuit*” de los ojos, que ocurren al seguir un objeto en movimiento a velocidad constante, implican una integración de las funciones cortical prefrontal, circuito visual y vestibular, tálamo, cerebelo así como los músculos y los circuitos neuronales directamente responsables de los movimientos de los ojos (776). Los pacientes esquizofrénicos presentan

alteraciones en estos movimientos, en forma de movimientos sacádicos de corrección y respuestas más lentas, también observadas en los familiares de primer grado sanos, y ampliamente estudiadas. Así entre un 40-80% de los pacientes, 25-45% de los familiares de primer grado y menos del 10% de los controles sanos presentan alteración en los movimientos sacádicos de los ojos (777). Algunos estudios asocian esta alteración a una región del cromosoma 6 (778). Últimamente se pretende relacionar estas alteraciones con patrones de neuroimagen funcional y cambios en la memoria de trabajo.

También se han descrito déficits en la memoria de trabajo y la función ejecutiva en los pacientes con esquizofrenia. La región dorsolateral del córtex prefrontal, implicada en la memoria de trabajo se ha visto alterada en estudios postmortem en estos pacientes y los estudios familiares y en gemelos han evidenciado este déficit también en estos individuos. Con estudios de ligamiento y asociación, utilizando este endofenotipo se ha sugerido una alteración en el locus 1q41 comparando gemelos discordantes para la enfermedad (749) que se asociaban a la memoria de trabajo visual. Los resultados se replicaron en otros estudios con gemelos uni y dicigotos comparando con controles, aunque sería recomendable repetir los estudios con muestras mayores. También se ha implicado a la enzima catecol-o-metiltransferasa (COMT) en las alteraciones en la memoria de trabajo de los pacientes esquizofrénicos. Un polimorfismo funcional de esa enzima se encuentra hiperactivo en estos pacientes produciendo una hipofunción dopaminérgica, implicando a la corteza prefrontal y a la memoria de trabajo (757). Estudios con resonancia magnética funcional (RMNf), han asociado un polimorfismo de la valina en la COMT con alteración prefrontal y déficit en la memoria de trabajo. También las imágenes funcionales sugerían disminución de actividad en ese área cortical tanto en pacientes como en sus familiares. Otros estudios con PET implican al eje cortico-talamo-cerebelar con estas alteraciones (759).

Ilustración 24. Representación gráfica de la interacción de los factores genéticos, ambientales y epigenéticos en la susceptibilidad a la esquizofrenia. La segunda parte representa los endofenotipos utilizados en los estudios citados en el texto. El último apartado recoge los rasgos estudiados y su localización en el genoma (725)



3.4.3.4 Los endofenotipos aplicados al estudio de otros trastornos mentales

El nuevo concepto de genética, que ha desembocado en la búsqueda de endofenotipos está siendo aplicado en distintos trastornos mentales. Una vez comprobados los pasos de la cadena de epidemiología genética, se confirmó el componente hereditario de ciertas enfermedades mentales, aunque la búsqueda de los genes responsables no haya sido tan satisfactoria. Los genes propuestos para la búsqueda de endofenotipos están relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, y en concreto el sistema biológico que falla en el paciente enfermo respecto al sano. Siguiendo este razonamiento, se propone para los trastornos de la personalidad, localizar los genes implicados en función de las personas sanas, de los “rasgos normales” de personalidad.

Los estudios en gemelos demuestran que rasgos de personalidad como el neuroticismo y la sociabilidad, presentan una heredabilidad de un 50% (703;779). Los endofenotipos se definen como rasgos intermedios en la cadena causal que une la genética a la enfermedad. Familiares de los enfermos pueden, así poseer el endofenotipo pero no desarrollar el fenotipo y expresar distintos grados de penetrancia y de correlación gen- fenotipo, que podrían impulsar la investigación en este campo.

Ejemplos de endofenotipos en patología distinta a la psiquiátrica sería el estudio de la lipoproteína apoE, que determina la colesterolemia y aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica. En psiquiatría se han estudiado endofenotipos, sobre todo en esquizofrenia a los que se ha hecho referencia con anterioridad. Se ha propuesto que los rasgos de personalidad pudieran proporcionar endofenotipos no solo para los trastornos de la personalidad, sino también para los trastornos mentales graves, en general. La asociación establecida en los estudios entre el rasgo “búsqueda de sensaciones” y el polimorfismo en el exon III del receptor D4 de la dopamina (D4DR) (780;781) es el primer paso en esta idea. Estudios del mismo polimorfismo también han sido exitosos para el Síndrome de déficit de atención e hiperactividad (782), para el síndrome de Tourette (783) y en el abuso de heroína (784). Estos resultados obligan a reflexionar acerca de los puntos comunes entre los trastornos expuestos y el rasgo “búsqueda de sensaciones” y el intento de describir endofenotipos sencillos. Sin embargo, no hay que olvidar que el gen D4DR solo es responsable de un 4% de la variabilidad en cuanto a la búsqueda de sensaciones, y que por tanto es preciso definir e investigar acerca de otros muchos factores que podrían interaccionar (otros genes, interacción gen-gen, interacción ambiental). Los análisis ANOVA de este polimorfismo, para buscar interacciones con otros genes concluyeron que el receptor DRD4 era significativo para el rasgo estudiado, solo en ausencia del alelo corto del 5HTTLPR (785). La interacción de los polimorfismos DRD4 y receptor 2C de la serotonina se asociaron al rasgo “dependencia de recompensa” (786-788).

En la búsqueda de las bases genéticas del trastorno límite de la personalidad, se proponen endofenotipos en relación con la impulsividad y agresividad y la inestabilidad afectiva, más que por el estudio de los criterios diagnósticos en sí mismos. Aunque numerosos estudios en gemelos, estudios de adopción y

familiares han probado el componente hereditario del trastorno, aún no se conoce la localización y el complejo mecanismo de herencia subyacente. El estudio de pruebas de laboratorio y tests neuropsicológicos, psicopatológicos y de condicionamiento, se utiliza en ciertos estudios como vehículo para definir endofenotipos en pacientes y familiares sanos.

Las dimensiones clínicas descritas anteriormente, podrían suponer la base biológica del trastorno y relacionarse directamente con los genes implicados en los rasgos responsables del trastorno límite (789). Para estudiar la agresividad de los individuos se utilizó el test PSAP (*Point Subtraction Agresion Paradigm*), una versión del test CPT (*Continous Performance task*). En segundo lugar se relacionaron estas medidas con genes que codifican sustancias que han sido implicadas en estas dimensiones psicopatológicas, fundamentalmente genes serotoninérgicos (790;791). No obstante esta dimensión agresividad/impulsividad, es común a otros trastornos de personalidad como el antisocial y a otros grupos de población. La otra dimensión estudiada es la inestabilidad afectiva, evaluada con el cuestionario ALS (Escala de labilidad afectiva) (792). La definición de este endofenotipo podría ayudar a detectar rasgos clínicos diagnósticos pero también a precisar la heredabilidad del trastorno. Leboyer ya ha hecho una aproximación similar en autismo y trastorno bipolar con la unión de la serotonina a su transportador (793;794). Los endofenotipos pretenden así, identificar un posible subgrupo de trastornos de personalidad con mayor heredabilidad (795).

3.4.3.5 Conclusiones

Los endofenotipos podrían identificar las bases genéticas y biológicas de los trastornos mentales, cuyo avance se ha visto frenado por las definiciones y clasificaciones puramente clínicas de la enfermedad. El desarrollo de la clasificación según endofenotipos, con el desarrollo genético que supone, puede mejorar el diagnóstico, la clasificación y la aplicación en modelos animales. Estos últimos son fundamentales para el desarrollo de la investigación en psiquiatría ayudando a la investigación neurobiológica y el tratamiento farmacológico (796). Esto podría mejorar el estudio de componentes conductuales más simples que faciliten la comprensión de comportamientos más complejos. Esta visión desde los endofenotipos podría

ayudar a la clínica psiquiátrica y a la investigación biológica. Rasgos desde los que se puede evaluar la enfermedad mental, de acuerdo con endofenotipos empleados en algunas enfermedades con resultados satisfactorios en la investigación serían:

- Curso y severidad de la enfermedad.
- Edad de comienzo
- Cantidad de sustancia consumida (en abuso de sustancias)
- Respuesta a tratamientos específicos (i.e litio)

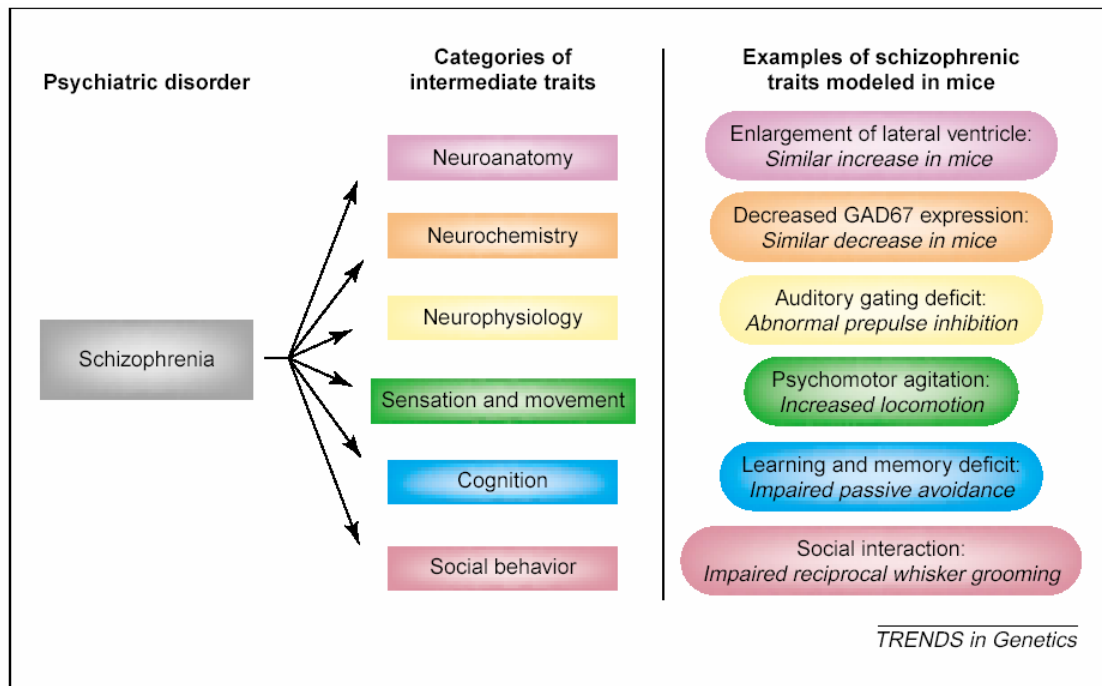
3.4.4 Modelos animales. Knockout (quimeras)

Los modelos animales pueden ser muy útiles para el estudio de los endofenotipos, así como para observar rasgos simples (cambios anatómicos del SNC, conductas sencillas, respuestas sensoriales) y su correlato genético. Aunque es imposible considerar un ratón psicótico o suicida, estos modelos permiten objetivar la consecuencia de cierta mutación o el papel de algunos polimorfismos.

Un modelo muy utilizado han sido los ratones, por su disponibilidad en varios linajes, y la facilidad para ser manipulados genéticamente a pesar de ser mamíferos. Este animal ha sido muy útil para identificar enfermedades de herencia mendeliana simple, como ciertas sorderas, circunstancia que no ocurre en la mayoría de los trastornos mentales. Las dificultades que aparecen al intentar hacer modelos de trastornos psiquiátricos graves en ratones, se salvan con la utilización de endofenotipos, es decir, características y factores de riesgo de las enfermedades, a veces más frecuentes que el propio trastorno, y con una base biológica común. Así aunque no pueda medirse la depresión sí se puede objetivar ansiedad en un ratón, o la medida de inhibición prepulso en relación con la esquizofrenia o también ciertas anomalías en la interacción social como fenotipo intermedio en autismo y esquizofrenia. Los modelos animales que reproducen un rasgo concreto también pueden clarificar la respuesta a los fármacos en distintas enfermedades, es decir, facilitan la relación entre una característica concreta de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (i.e el test de natación forzada de Porsolt predice respuesta al tratamiento antidepresivo aunque no sea un modelo idóneo para valorar la depresión).

De este modo modelos animales elaborados para un rasgo intermedio se utilizan para confirmar la implicación de un determinado gen en una enfermedad psiquiátrica o para discriminar entre genes candidatos. Al mismo tiempo que los genes candidatos se investigan en estudios de asociación en humanos, también se estudian en modelos animales mediante rasgos intermedios (Ilustración 25).

Ilustración 25. Ejemplo de la aplicación de rasgos intermedios en modelos animales para el estudio de la esquizofrenia. Los rasgos se agrupan en distintas áreas en que la enfermedad afecta al individuo (797).



La mayoría de los modelos actuales consisten en la creación de alelos nulos mediante tecnología *knockout*, que sirven para estudiar características concretas en un tejido o en un momento dado. De forma ideal se pueden introducir genes *knockin* produciendo cambios específicos de aminoácidos pero sería imposible hacer un test indiscriminado de miles de genes. La solución propone la búsqueda por genes candidatos. Se estudian también linajes alterados de ratones en búsqueda de genes responsables o se induce mutagénesis ENU (con n-metil n-nitrosurea) puntual en el DNA. Las series resultantes de la mutación pueden producir fenotipos más o menos funcionales en el gen que se estudia (tabla 25).

Tabla 25 Rasgos intermedios desarrollados en ratones, en relación con depresión (existen también resultados en otras enfermedades como esquizofrenia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo y autismo) (797).

Rasgos intermedios		Área de afectación
Ratones	Humanos	
Aumento de ansiedad en caja oscura	Ansiedad	Ansiedad
Disminución del volumen del hipocampo	Disminución del volumen del hipocampo	Neuroanatomía
Alteración del ritmo actividad-descanso (<i>running wheel</i>)	>o< del sueño	Ritmo circadiano
Test de Porsolt o de suspensión del rabo	Fatigabilidad	Motivación, nivel de energía
Alteración del aprendizaje en la prueba del mazo de Morris	<capacidad concentración y pensamiento	Cognición

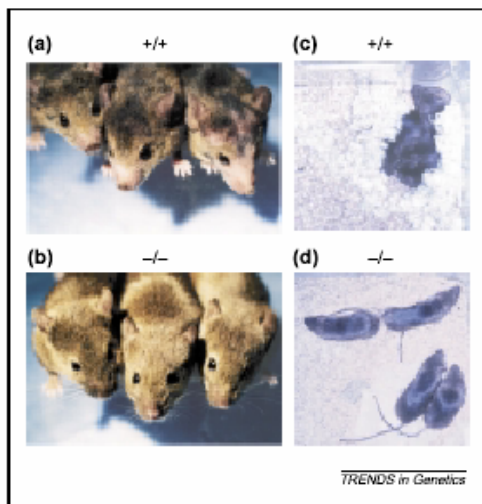
Sin embargo otra aproximación al estudio genético en modelos animales es la clonación y mapeo genético de locus de rasgos cualitativos (“*quantitative trait locus QTL*”). Estas técnicas se aplican sobre estirpes de animales con ciertas variaciones genéticas, sobre los que se estudian rasgos específicos de la enfermedad mental en estudio. Estas técnicas tienen en cuenta, en oposición a las que estudian un único gen en un momento dado, la interacción epistática (entre genes) y parecen más realistas respecto a la complejidad que, en el ser humano existe en relación con la genética de los trastornos mentales. A través de los QTL se pueden identificar genes, relacionados con la enfermedad que se encontrarán en un mismo sistema biológico en el animal y en el hombre.

En último lugar todos estos estudios, una vez conocidos algunos genes candidatos y fenotipos intermedios, permiten analizar sistemas enteros gracias a los modelos animales, como se ha hecho con el sistema hipotálamo-hipofiso-adrenal y su disregulación en el trastorno depresivo.

La genómica funcional, que tiene en cuenta la influencia tanto ambiental como genética que existe en los trastornos psiquiátricos, asume que las variaciones en estas áreas que originan un mismo fenotipo, deben operar por las mismas vías. Así se estudian los genes de las vías alteradas de una patología y se

encuentran relaciones con la enfermedad (como por ejemplo en el caso de Dv11 y los patrones alterados de interacción social, en relación con autismo y esquizofrenia, Ilustración 26).

Ilustración 26. Alteraciones en la interacción social de ratones deficitarios en el gen *Dishevelled1* en relación con los que lo poseen. (a) y (b), interacciones entre ellos (pelo alrededor de la cara). (c) y (d), formación de nidos, agrupaciones (797)



De esta manera los modelos animales pueden ser útiles para el estudio de nuevos genes candidatos, de dianas farmacológicas y como confirmación de endofenotipos, en la genética de los trastornos psiquiátricos (797).

4 Genética del suicidio.

La acumulación de casos de suicidio en ciertas familias, ha sugerido siempre a los clínicos un componente genético de la conducta, al menos en algunos de los casos. Así, desde el siglo XIX aparecen textos escritos acerca de la incidencia familiar del suicidio (798). Voltaire fue el primer autor en nombrar la "herencia del suicidio", y Boismont, en 1856 calificó como "incontestable" el papel desempeñado por la transmisión hereditaria en esta conducta (45).

Los últimos avances en genética, fundamentalmente el análisis directo del ADN y la secuenciación completa del material genético humano (PGH, Proyecto Genoma Humano) abrieron aparentemente una serie de posibilidades insospechadas hasta el momento (661).

A pesar de la "psiquiatría genética", o genética molecular aplicada a la Psiquiatría (662), la identificación de genes relacionados con patología mental ha resultado más difícil de lo que se pensó en un primer momento y las grandes expectativas resultaron decepcionantes, por ejemplo en esquizofrenia y trastorno bipolar (663).

Uno de los orígenes de esta falta de resultados sería la dificultad intrínseca de la psiquiatría para definir fenotipos, ya que los diagnósticos se basan en criterios clínicos subjetivos y pueden variar con la clasificación empleada. Otra dificultad inicial fue la utilización de un modelo de transmisión mendeliano clásico para enfermedades que, en su mayoría se heredan según un modelo complejo. Pero todos estos avances han sido muy importantes para la comprensión de los trastornos mentales más estudiados como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión recurrente y el autismo (666), la depresión moderada y la ansiedad y algunos trastornos mentales de la infancia como la hiperactividad o las dislexias. También el factor genético se ha implicado en determinadas habilidades cognitivas (667) y ciertas dimensiones de la personalidad como la extraversión y el neuroticismo.

La importancia de las características ambientales en la variabilidad y la genética ha ido cobrando protagonismo en la investigación genética en psiquiatría (664), hasta llegar, en la actualidad, a un consenso entre expertos. Se ha descrito así la heredabilidad como la proporción que la genética aporta a la variabilidad de las poblaciones. En cuanto a la conducta suicida, un reciente

estudio concluye que los factores genéticos son responsables de un 45% de la varianza, dato obtenido incluso tras corregir el impacto de factores como el diagnóstico psiquiátrico, acontecimientos traumáticos, factores de personalidad y creencias religiosas (799).

El suicidio, tal y como se ha descrito en apartados anteriores se propone como una conducta determinada por distintos aspectos psiquiátricos, sociales y biológicos, factores psicodinámicos y enfermedades físicas (800). Los datos estadísticos sugieren, cada vez con más consistencia, una implicación de la genética en estos factores. Los resultados de estas investigaciones se clasifican en distintos tipos de estudios siguiendo la cadena de investigación epidemiológica (Tabla 21): estudios familiares, estudios de gemelos, estudios de adopción, estudios de ligamiento y análisis de segregación (324). Se revisan así los estudios disponibles en cada una de las fases de la cadena epidemiológica.

Las dificultades en la investigación en psiquiatría genética pueden ser atribuibles no solo a las dificultades en la definición de los trastornos mentales, sino también a la ignorancia de los factores ambientales. Las actuales tendencias en genética proponen para superar estas limitaciones una nueva clasificación del trastorno mental, según una serie de variables biológicas y su correspondiente información genética. De este modo la definición de endofenotipos facilita la búsqueda de la base genética de la enfermedad mental. También es fundamental considerar la influencia de los factores ambientales en la genética, es decir, cómo ciertos genes pueden ser activados y reconocidos, solo en presencia de determinadas características ambientales. Un reciente ejemplo de este caso es el estudio de Caspi acerca de un polimorfismo del gen del transportador de serotonina. El trabajo demuestra cómo el estrés vital favorece la aparición de depresión e intentos de suicidio sólo en los pacientes que poseen el alelo corto del polimorfismo (660). En el futuro de la genética en psiquiatría se consideran también los factores ambientales tempranos, incluso perinatales como demuestran estudios en relación con esquizofrenia, depresión, y un reciente estudio acerca de la conducta suicida (801-803).

4.1.1 Heredabilidad de la conducta suicida

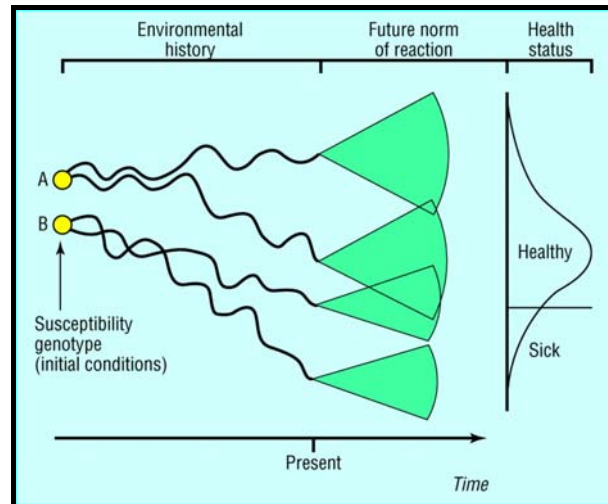
Numerosas investigaciones confirman factores genéticos implicados en el suicidio. Un paso importante es la investigación acerca de los modos en que esa herencia se transmite entre generaciones, para lo que se utilizan los análisis de segregación que estudian el patrón de presentación familiar de las enfermedades y determinan si dicho modelo es consistente con un hipotético modelo de transmisión.

No obstante, el problema fundamental con el que se ha encontrado la genética es que la mayor parte de las enfermedades, los rasgos y las variables de importancia patológica se transmiten según una herencia compleja (691). El término *carácter complejo* (“*complex traits*”) (691) ha sido el utilizado para referirse a los fenotipos que no presentan herencia mendeliana clásica (673;674), dominante o recesiva y atribuible a un único gen. Esto significa que no existe correspondencia uno a uno del genotipo con el fenotipo y que, por tanto un mismo genotipo puede expresarse como distintos fenotipos (por la interacción con el entorno o con otros genes), y diferentes genotipos pueden dar lugar a un mismo fenotipo.

De este modo es necesario acabar con la idea clásica de que un gen produce una enfermedad. Aparecen otras complicaciones conceptuales que enumeran Lander y Schork (691). Entre estos conceptos aparece el de penetrancia incompleta, que se define como el porcentaje de individuos de un determinado genotipo que muestra un fenotipo esperado y característico; la fenocopia, que significa que incluso sin antecedentes familiares de una enfermedad genética, ésta se desarrolla careciendo de los factores genéticos que la originan, debido a causas ambientales, otros genes, etc. (681); la heterogeneidad de *loci* o heterogeneidad genética, consiste en que mutaciones en diversos loci, situados en el mismo o diferentes cromosomas, conducen al mismo resultado clínico, o a formas de una enfermedad clínicamente indistinguibles (674); la herencia poligénica, significa que para que se dé la enfermedad es necesaria la presencia simultánea de mutaciones en múltiples genes (674); la elevada frecuencia del alelo predisponente de la enfermedad; la expresión variable de la enfermedad; y otros mecanismos genéticos de transmisión como la herencia mitocondrial, fenómenos de *imprinting*, o fenómenos de anticipación precisan para su estudio la aplicación de metodología específicas (674;681).

Para el estudio de los trastornos mentales, los modelos teóricos que mejor se adaptan, dado el mecanismo complejo de transmisión predominante, son los modelos de umbral de susceptibilidad (Ilustración 27). En ellos la susceptibilidad para desarrollar una enfermedad es una variable que se distribuye de forma continua en la población, de manera que sólo aquellos individuos que sobrepasan un umbral, manifiestan el trastorno (662).

Ilustración 27. Modelos de segregación complejos



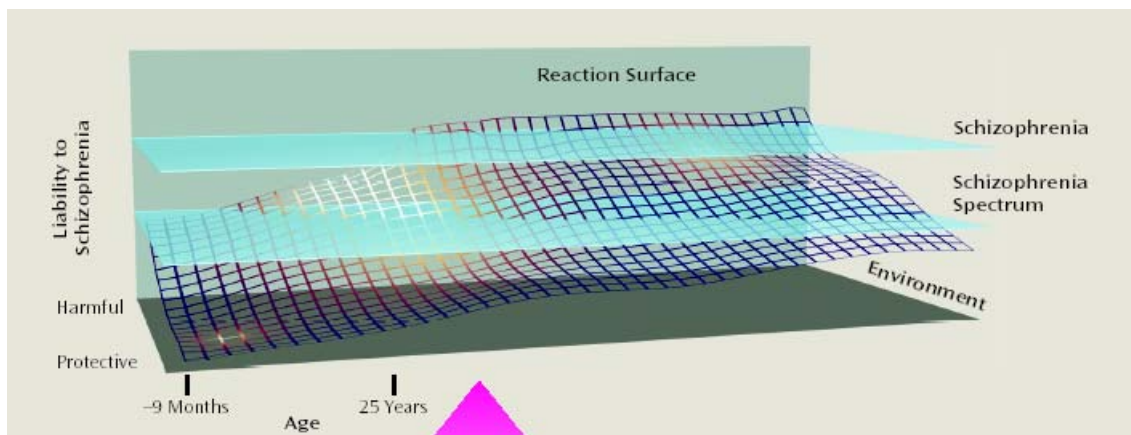
Dentro de este concepto del umbral de susceptibilidad se han propuesto cuatro modelos básicos, de los que se ha hablado en apartados anteriores:

1. El modelo de un único gen con efecto mayor, con dos alelos posibles (Aa). Cada uno de los genotipos resultantes (AA, Aa, aa) tiene penetrancias o probabilidades diferentes.
2. El modelo oligogénico, en que la acción combinada de unos pocos genes relacionados de forma aditiva, causan de la enfermedad.
3. El modelo poligénico-multifactorial, en que el efecto aditivo de muchos genes y diversos factores ambientales, causa una susceptibilidad distribuida de forma continua y normal en la población. (664).
4. Existe también un modelo mixto, combinación de elementos del modelo de un solo gen de efecto mayor y del modelo multifactorial (692).

Este concepto de umbral de susceptibilidad se ha representado también como formado por distintas dimensiones que serían factores ambientales, factores genéticos y factores epigenéticos, que en un desarrollo dinámico a lo largo de la vida interactúan entre sí provocando la susceptibilidad a la enfermedad (725), como se aprecia en la Ilustración 28 en una aplicación a la esquizofrenia,

pero podría extenderse a otras enfermedades mentales, incluida la conducta suicida.

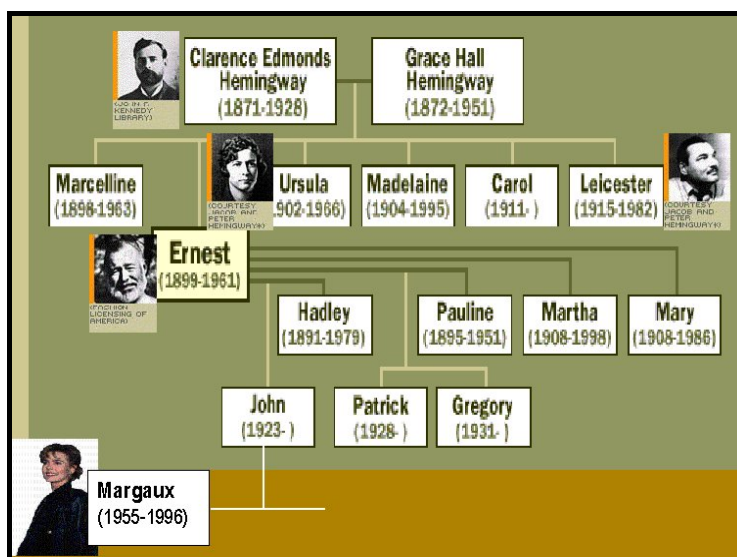
Ilustración 28. Concepto de umbral de susceptibilidad aplicado a la esquizofrenia



4.1.1.1 Estudios familiares

La primera pista acerca de la condición hereditaria de cualquier trastorno o conducta es su agrupación en familias (673). Como ejemplo, el árbol genealógico de Ernest Hemingway recoge, incluyendo al escritor, 5 suicidios hasta el año 1997, en que la actriz Margaux Hemingway terminó con su vida (804).

Ilustración 29. Árbol genealógico de la familia Hemingway



En los estudios familiares se analiza la frecuencia con la que aparecen distintos trastornos en una familia de un individuo enfermo, al que se denomina probando. Estos estudios pretenden a) establecer o descartar un factor

hereditario entre las causas de la enfermedad; *b*) definir el solapamiento familiar entre distintos síndromes clínicos o entre aspectos biopsicosociales asociados; *c*) estudiar la interacción entre factores familiares, sociales y ambientales en la aparición de la enfermedad. Según la hipótesis, si la enfermedad tiene una agregación familiar, aparecerá con más frecuencia en los familiares de los probandos que en la población general. Incluso se esperaría también que la enfermedad fuera más frecuente, cuanto mayor fuera el grado de parentesco (proporcional al número de genes compartidos) (805).

El índice de agregación familiar es el *prevalence ratio*, que es el cociente entre la prevalencia en familiares de probandos y la prevalencia en familiares de controles (682). Con la prevalencia familiar y contando con un número de familias suficientemente grande se pueden inferir datos epidemiológicos y genéticos. Un ejemplo sería el cálculo de riesgo mórbido o "*life time incidence*", que se define *como la* probabilidad que tiene un individuo de padecer la enfermedad a lo largo de su vida, y la heredabilidad del trastorno, también calculada desde los estudios de gemelos.

La historia familiar de suicidio se ha comprobado en un pequeño pero significativo porcentaje de individuos que cometen suicidio (28;154;806;807). Además un estudio reciente ha demostrado que la agregación familiar de suicidio supone un aumento en el riesgo para manifestar la conducta, independientemente de la presencia de trastornos mentales. El trabajo danés que incluía 4.000 suicidas y más de 80.000 controles (OR 2,37 - 95% CI 1,11-5,09 y OR 2,66 - 95% CI 1,82-3,88 para los suicidas sin y con antecedentes psiquiátricos respectivamente) subraya la importancia de los antecedentes familiares, para la valoración del riesgo de suicidio en un individuo (808).

El aumento de riesgo de suicidio, si existen antecedentes familiares, existe a lo largo de toda la vida del individuo (809). Para ilustrar este hecho un estudio en adolescentes realizado por Tishler que investiga la historia familiar de suicidio (810) encontró que el 22% de 108 adolescentes atendidos en Urgencias por intento de suicidio tenía antecedentes de al menos un familiar con conducta suicida. Garfinkel (811) obtuvo resultados análogos hallando un 1,1 % de antecedentes familiares en controles, respecto a un 8,3% de 505 adolescentes que habían intentado suicidarse. El porcentaje de antecedentes familiares era aún mayor cuanto más severo había sido el intento. Pfeffer (812) también

observó que un 50% de las madres de suicidas presentaban antecedentes de suicidio, es decir, que los antecedentes eran más frecuentes cuanto más carga genética se compartía. Shaffer (807) encuentra antecedentes en un 22,6% de los suicidios consumados de jóvenes en Inglaterra y Gales entre 1962 y 1968. Shafii (813), en 20 autopsias psicológicas de adolescentes suicidas de Kentucky objetiva un porcentaje de familiares suicidas significativamente mayor que para controles. Shaffer (814) también realiza autopsias psicológicas en suicidios de menores de 19 años de Nueva York en los que el 38% tenían un familiar con intento previo o suicidio consumado. Brent (278) también encontró un exceso de intentos de suicidio en familiares de primer grado de 58 adolescentes que murieron como consecuencia del suicidio respecto a controles.

En adultos múltiples estudios familiares, obtienen resultados parecidos a los de adolescentes (809). Farberow y Simon (815) estudiaron a los padres de los pacientes que habían cometido suicidio consumado en Viena y Los Ángeles, y obtuvieron una tasa 88 veces superior a la esperada de madre o padre con antecedentes de intento de suicidio, un 6% de la muestra. Robins (816) objetiva historia familiar positiva en un 11% de 109 intentos de suicidio en adultos. Murphy (817) recoge que una tercera parte de los 55 pacientes de un programa de prevención de suicidio tenía antecedentes familiares y Murphy y Wetzel (817) para 127 pacientes atendidos en un año en el *St. Louis Country Hospital* tras tentativas suicidas, un 14% tenía antecedentes familiares de suicidio, un 24% de intentos y el 6% historia familiar de amenazas. Los intentos de suicidio diagnosticados de trastorno afectivo, presentaban en un 17% historia familiar de suicidio y un 17% antecedentes familiares de intentos. Las conclusiones apuntarían a una recogida cuidadosa de la historia familiar que resultaría muy útil, en combinación con avanzadas técnicas diagnósticas, para la identificación del riesgo suicida.

Del mismo modo también existen estudios en ancianos. Batchelor y Napier (818) encuentran historia familiar de suicidio en el 17% de 40 casos de intentos de suicidio en individuos de 60 años.

En estudios realizados en distintos países se obtiene, también el mismo resultado: los individuos con antecedentes familiares de suicidio, realizan estas conductas con más frecuencia que los que carecen de ellos (56;819;820). En

un estudio canadiense (154) en el que se estudió a unos 6000 pacientes psiquiátricos, existía con más frecuencia conducta suicida en los que tenían antecedentes familiares y además entre los que tenían antecedentes familiares era frecuente encontrar, también, antecedentes personales. En EE.UU., Malone *et al* también objetivan un mayor riesgo suicida de los padres con hijos depresivos que intentaron suicidarse respecto a aquellos con hijos que no lo intentaron(821). Un estudio austriaco sobre pacientes deprimidos constató que 100 de 342 pacientes con antecedentes familiares de suicidio lo habían intentado frente a 8 de 80 en el grupo que carecía de antecedentes familiares (822).

En el estudio Iowa 500 se seleccionaron pacientes psiquiátricos y controles quirúrgicos ingresados entre 1934 y 1955 y se les siguió durante 30 ó 40 años. Se hallaron: 30 suicidios, 29 entre los 727 pacientes psiquiátricos (5,5%) y 1 entre los 160 controles (0,6%). Posteriormente (823), se siguió a 5.721 familiares de primer grado de esta cohorte, donde el riesgo suicida de los familiares de primer grado de los pacientes psiquiátricos (2,3%) era casi 8 veces mayor que el de los familiares de los controles quirúrgicos. Dentro de los familiares de los pacientes psiquiátricos, los padres de los que habían cometido suicidio tenían un riesgo 4 veces mayor que los familiares de los otros pacientes (7,9% frente a 2,1%). Este aumento en el riesgo apareció en los familiares de los pacientes suicidas bipolares y unipolares . Todos estos datos corroboran la hipótesis genética en la conducta suicida.

Los antecedentes familiares de suicidio se asocian, también con intentos de suicidio violentos. Murphy y Wetzel (817) y Linkowski *et al* (824) examinaron una serie de 713 pacientes psiquiátricos con trastornos del humor y encontraron que la historia familiar de suicidio aumentaba la frecuencia de suicidio con métodos violentos en deprimidos independientemente del sexo.

En las comunidades Amish del estado de Pennsylvania en EE.UU. (825), una población homogénea genética y culturalmente, es especialmente interesante el estudio del suicidio ya que la forma de vida supone protección de los factores de riesgo suicida habituales. Es una sociedad endogámica, agrícola, no violenta y con fuertes raíces en la religión anabaptista, en las que no está permitido el consumo de alcohol y otras drogas, carecen de desempleo y el suicidio se considera un pecado grave. Nunca se notifican en ellas actos

delictivos y no existen fenómenos de aislamiento social. El divorcio no se permite y viven en una misma casa hasta tres generaciones. Aún así, entre 1880 y 1980 se produjeron 26 suicidios (21 hombres y 5 mujeres), con métodos violentos (ahorcamiento, arma de fuego, o ahogamiento) y alta intencionalidad letal. La elección del método de suicidio se relaciona con las costumbres y usos sociales y los valores de grupo. Las autopsias psicológicas evidenciaron la existencia de trastornos afectivos en un 92% de los suicidas. El 75% de estos individuos pertenecían a cuatro familias, con gran carga genética de trastornos del humor y antecedentes de suicidio (de 26 suicidas, 24 padecían un trastorno afectivo: 12 trastornos bipolares y 12 trastornos unipolares). Sin embargo, también se estudiaron muchas familias con antecedentes de trastornos afectivos pero sin suicidios, lo cual implica que la carga genética de trastorno del humor no constituye, por sí misma un riesgo para la conducta suicida. La conclusión, por tanto sería que los individuos con trastorno depresivo mayor e historia familiar de suicidio presentan un alto riesgo suicida.

El problema de los estudios familiares es que las similitudes pueden deberse tanto a los genes como al ambiente común, al entorno psicológico, y un mismo ambiente biológico que podrían condicionar exposición a determinados factores de riesgo no genéticos (infecciones, deficiencias vitamínicas, etc.). Por esto es preciso ser cauto y considerar la agregación familiar como “un primer indicio” de posible transmisión genética (805). El problema de la nosología y las categorías diagnósticas, afecta de igual modo a cualquier estudio genético en psiquiatría (682).

Los estudios familiares, clásicamente empleados para clarificar el grado y el modo de transmisión de una enfermedad tienen otras aplicaciones (682). Una ventaja importante es la homogeneidad que existe dentro de los individuos de la familia en la mayor parte de los factores que actúen, frente a la heterogeneidad que existe comparando miembros de distintas familias. Así con estos estudios se podría evaluar la validez de las categorías diagnósticas y poner de manifiesto fenómenos de heterogeneidad etiológica o fenotípica. La heterogeneidad genética se refiere a la variable expresividad de los síntomas, mientras que la heterogeneidad etiológica significa la expresión similar de distintos factores etiológicos entre familias. El estudio de la comorbilidad es otra de las utilidades de estos estudios que han analizado asociación entre

depresión y trastorno de pánico o alcoholismo, y asociación entre esquizofrenia y trastornos afectivos.

4.1.1.2 Estudios de gemelos

Los estudios de gemelos permiten determinar si un comportamiento en particular posee un componente genético. Los gemelos monozigóticos (MZ) presentan una secuencia de ADN idéntica (comparten el 100% de sus genes) mientras que los dizigóticos (DZ) sólo comparten la mitad. Según este concepto si la concordancia para una determinada característica es mayor en MZ que en DZ, la variable estudiada tiene un componente genético (804). Para realizar el cálculo del grado de concordancia se divide el número de gemelos que concuerdan en el trastorno, entre el número en que uno de los gemelos lo padece, tanto en dizigóticos como en monozigóticos. El cociente entre los índices de concordancia en mono y dizigóticos es un estimador del grado en que el trastorno es atribuible a factores genéticos (682). Así para que un trastorno sea de clara etiología genética la concordancia entre MZ será mayor a la existente en DZ (681). Sin embargo es importante la consideración de que los factores ambientales en el periodo intrauterino también son más similares en gemelos monozigóticos que en dizigóticos (682).

Dentro de los estudios en gemelos existen variedades (662) como los gemelos MZ educados en distintas familias. Las diferencias entre estos individuos, serían atribuibles exclusivamente a los factores ambientales. La dificultad en estos estudios estriba en la escasez de la muestra (673). También se estudia a gemelos MZ sanos, pero cuyo gemelo padece la enfermedad, es decir, el portador sano no presenta el fenotipo pero sí el genotipo. Se presupone así que el gemelo MZ sano, discordante no se ha expuesto al factor ambiental que desencadenó la enfermedad en su gemelo idéntico, que en principio tenía el mismo riesgo que el de presentar el fenotipo (683). La novedad de estos diseños es la posibilidad para definir factores que actúen como protectores de la expresión de la enfermedad (673;684).

En su aplicación al estudio de la genética de la conducta suicida, un primer trabajo de Kallman resultó negativo. En este estudio con 18 parejas de gemelos MZ y 21 DZ, solo una pareja de MZ mostró concordancia para el suicido, a pesar de que los resultados para trastorno bipolar y esquizofrenia sí fueron

vinculantes con heredabilidad (826) Estos resultados decepcionaron a los genetistas respecto al estudio del suicidio, que durante un tiempo fue olvidado (324). Más adelante otros estudios sí demostraron una mayor concordancia en gemelos MZ para el suicidio que en dizigotos (827-829). Haberlandt (827) revisó todos los informes (hasta 149) de la literatura mundial desde 1830 referidos a suicidio en gemelos. En aquellos en que concordaba la conducta para ambos gemelos, el 17.7% (9 casos) correspondían a gemelos monozigóticos (51), y ninguno a dizigóticos (98). Una diferencia tan significativa y evidente fue capaz de recuperar la conducta suicida como heredable, al menos en parte y reanudó la investigación al respecto. En algunas de las 149 parejas el gemelo superviviente había realizado un intento de suicidio, y estos individuos también eran MZ. En los gemelos idénticos en los que ambos miembros de la pareja se suicidaron, existía también frecuente concordancia en el diagnóstico psiquiátrico (4 de los 9 casos de suicidio doble, 3 de los pares tenían diagnóstico de trastorno afectivo, y el cuarto de esquizofrenia) (827). Estudios posteriores de Juel Nielsen (830), Videbech (831) y Zaw (832) replicaron estos resultados (324).

Roy (833) estudia a 176 parejas de gemelos y observa una concordancia del 11.3% en monozigóticos frente al 1,8% en dizigóticos. Otro trabajo de este mismo autor sigue a gemelos cuyo hermano se había suicidado y objetiva antecedentes de conducta suicida en 10 de los 26 gemelos monozigóticos (y mayor cantidad de patología psiquiátrica tanto pasada como actual) y en ninguno de los 9 DZ. Se comprueba así que los gemelos monozigóticos presentan mayor concordancia tanto para los suicidios consumados como para los intentos de suicidio (834). Estos autores descartan la idea de la sugestión o el contagio en estos hermanos idénticos genéticamente ya que (835) este fenómeno no aparece en los gemelos que han perdido a su hermano por otra causa de muerte distinta del suicidio y existiría tanto en MZ como DZ. Recientemente el mismo grupo ha realizado el mismo estudio, esta vez sobre 28 parejas de gemelos, hallando de nuevo una mayor concordancia entre monozigotos para las conductas suicidas (4 de 13 en MZ por 0 de 15 en DZ) (836).

Otro trabajo analizó conjuntamente las muestras reclutadas por Haberlandt (827), Juel Nielsen (830), Roy (833) y Zaw (832) (lo que sumaba 399 pares de

gemelos: 129 MZ y 270 DZ) y volvió a replicar los resultados anteriores: la concordancia para el suicidio en los monozigóticos (13,2%) era significativamente mayor que en los dizigóticos (0,7%) (837).

Tabla 26. Estudios de suicidio en gemelos (Roy, 2001)

Estudio	MZ	DZ	Fisher test
Haberlandt, 1965	9/51	0/98	<,001
Jual-Nielson & Videbech, 1970	0/15	0/58	--
Zaw, 1981	1/1	0/0	--
Roy <i>et al</i> , 1991	7/62	2/114	<,01
Total	17/129	2/270	<,001
TOTAL (7 estudios)	31/168	2/294	<,0001

Un reciente estudio australiano, que cuenta con una muestra de unos 6000 gemelos propone una heredabilidad del 45% para la conducta suicida tras la corrección de factores como el diagnóstico psiquiátrico, acontecimientos traumáticos, factores de personalidad y creencias religiosas (799). Un estudio sobre gemelas adolescentes también obtiene un aumento del riesgo de suicidio en las gemelas con antecedentes familiares independientemente de la presencia de trastorno mental (838).

Los estudios en gemelos son muy costosos por la dificultad para encontrar muestras suficientes, los trastornos poco prevalentes que suponen un contratiempo añadido y los impedimentos legales como el derecho al anonimato de los padres biológicos de niños adoptados. Pero, como es habitual en estos campos, los países escandinavos son una excepción y la información que se recoge en sus registros (registros de gemelos y de adopción, registros psiquiátricos de la población, población con poco flujo migratorio reciente) constituye una gran oportunidad para la epidemiología genética en psiquiatría (662).

Los estudios de gemelos se han utilizado clásicamente para hallar heredabilidad, pero también pueden tener otras aplicaciones (682). El grado de solapamiento entre distintos síndromes o diagnósticos, así como la validez de complejos sintomáticos pueden ser también investigados mediante estos estudios, gracias a las distintas concordancias entre gemelos MZ y DZ en

cuanto a expresión de síntomas (673). La manifestación de una enfermedad, en distintos grados en gemelos MZ puede evidenciar la validez de un diagnóstico, Así han sido estudiadas distintas enfermedades como la esquizofrenia, por Mc Guffin (839) y la depresión por Kendler *et al* (834). Este último grupo demostró que los MZ además de concordar más que los DZ para el diagnóstico de depresión, lo hacían también para determinados subtipos, poniendo de manifiesto la heterogeneidad de esta categoría nosológica (834).

4.1.1.3 Estudios de adopción

Los estudios de adopción trabajan con individuos que fueron adoptados de pequeños, y comparan a su familia biológica con la adoptiva para cierta enfermedad. Así se pretende distinguir entre factores biológicos (comunes con la familia de origen) y ambientales (los que concuerden con la familia adoptiva) que pudieran actuar sobre el riesgo de padecer dicha enfermedad. Si los niños se adoptan a edad temprana, tienen una base biológica común con sus padres, pero un ambiente compartido con los padres adoptivos. De esta manera los estudios de adopción discriminan entre los factores ambientales y biológicos que pueden ir ligados a la transmisión familiar de las enfermedades. Si la genética es la responsable de la transmisión del trastorno, la enfermedad se detectará en la familia biológica, y si por el contrario la clave son los factores ambientales, la enfermedad se transmitirá en la familia adoptiva (805).

En la conducta suicida existe un estudio de adopción de gran peso científico para las bases genéticas, realizado en Dinamarca por Schulsinger *et al.* (840). El *Psikologisk Institut* de Copenhage tiene 5.483 adopciones registradas entre 1924 y 1947 entre las cuales se recogen 57 adoptados que murieron por suicidio. Se compararon con un grupo control de adoptados similares en edad, sexo, clase social de la familia adoptiva y tiempo previo con los padres biológicos y/o en instituciones. Entre los 269 familiares biológicos de los adoptados que se autoprovocaron la muerte, 12 (4,5%) habían fallecido a causa de suicidio, pero sólo 2 (0,7%) de entre los 269 familiares biológicos de los adoptados controles. Entre los familiares adoptivos no se encontró ningún suicidio. Sólo 6 de los 12 familiares biológicos, de los individuos adoptados que se suicidaron tenían un diagnóstico psiquiátrico, con lo que se concluye que

esta transmisión del suicidio era relativamente independiente de la presencia de enfermedad mental.

Un estudio de Wender, del mismo grupo (841) comparó 71 adoptados con antecedentes de trastornos afectivos con 71 controles adoptados. Entre los 407 familiares biológicos de los adoptados con depresión, 14(3,7%) habían muerto como consecuencia del suicidio, y sólo 1(0,3%) de los familiares biológicos de los adoptados sin depresión. El diagnóstico más frecuente fue el de “depresión reactiva” (diagnóstico utilizado en Dinamarca en pacientes con síntomas depresivos que han realizado un intento de suicidio). Según estos resultados se propone un factor genético en el suicidio que pudiera ser independiente o aditivo para la depresión, la esquizofrenia u otros trastornos mentales implicados en el suicidio (809). Varios estudios han replicado estos resultados (819;823;825) e incluso algunos relacionan este factor genético con la impulsividad, de forma que la depresión o el estrés podían poner en marcha o amplificar esta conducta suicida impulsiva.

Ciertas limitaciones de estos estudios son evidentes: la muestra de individuos adoptados y sus familias biológicas y adoptivas, no son representativos de la población general, lo que limita la generalización de los resultados. También el contacto perinatal y la importante influencia en este periodo vital, existe con los padres biológicos, a pesar de la adopción, lo que hace muy difícil la separación fiable de factores genéticos y ambientales. Además la familia adoptiva puede actuar como protector o precipitante de la expresión del genotipo, y modular así las interacciones para que se produzca el fenotipo enfermo (805).

Sin embargo sí se puede afirmar que los estudios de adopción han demostrado que el riesgo de padecer ciertos trastornos psiquiátricos es más dependiente de la salud mental de los padres biológicos que de la de los adoptivos (834).

4.1.2 Identificación de los genes implicados en la conducta suicida: genes candidatos

Los estudios de asociación investigan *genes candidatos*, que codifican proteínas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad, para analizar los polimorfismos y su posible implicación en la anomalía proteica. En el suicidio los genes más estudiados están en relación con la actividad serotoninérgica.

4.1.2.1 *Gen de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH)*

La enzima triptófano hidroxilasa, regula la síntesis de serotonina y su gen se localiza en el cromosoma 11p14-p15.3. Este gen presenta 2 polimorfismos en el intrón 7: A218C y A779C. Nielsen, Mann *et al* evidenciaron asociación entre conducta suicida y el alelo U del gen de la TPH, sin embargo Abbar *et al* obtuvieron el resultado contrario (250;842) por lo tanto los estudios al respecto no son concluyentes por el momento.

4.1.2.2 *Gen del transportador de serotonina (SLC6A4)*

El transportador de la serotonina es el encargado de la recaptación serotoninérgica en la sinapsis neuronal y es, por tanto pieza fundamental en la neurotransmisión de serotonina. Su gen se localiza en el cromosoma 17q12. Este transportador es el objetivo de muchos antidepresivos y también el responsable de la inactivación extracelular de este neurotransmisor. Se ha secuenciado la zona del gen donde se localizan las secuencias reguladoras, el promotor y el codón de iniciación de traducción, es decir, en el exón 2, entre el extremo 5' y el final del intrón 2. Existen dos zonas de elementos que se repiten: una se localiza en una región rica en *enhancers* (5HTTLPR) en el extremo 5' de la región promotora del exón 1A, donde se ha localizado un polimorfismo en el que cada una de las tres variantes (SL, SS, LL) determina una diferente transcripción del gen del transportador de serotonina. Una de las variantes (5-HTTLPR) ha sido relacionada en dos estudios con conductas agresivas impulsivas y rasgos de personalidad relacionados con la ansiedad (843;844). Así, un estudio en pacientes alcohólicos, ha asociado el alelo corto (S) con el riesgo de intentos de suicidio (104). Otros trabajos de nuestro grupo han puesto de manifiesto una asociación entre este polimorfismo y la ludopatía en varones (845).

4.1.2.3 *Genes de receptores serotoninérgicos*

El gen de 5HT1A, se ha relacionado con la disminución de conductas impulsivas y un mayor ligamiento en corteza prefrontal ventrolateral en pacientes suicidas (37) y presenta dos polimorfismos que describieron Kapassi *et al*. El gen de 5HT2A, en el cromosoma 13, se localiza en áreas límbicas y se ha relacionado con la acción de antidepresivos y antipsicóticos y a un mayor ligamiento en área prefrontal para pacientes suicidas (37). Dos estudios

relacionaron un polimorfismo de este receptor con el riesgo de suicidio en pacientes depresivos (804).

4.1.2.4 *Gen de la enzima tirosina-hidroxilasa (TH)*

La TH es una de las enzimas limitantes de la síntesis de dopamina. Su gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 11, cerca del gen de la TPH. Un estudio reciente en pacientes con intentos de suicidio ha estudiado un polimorfismo de la TH y ha hallado un aumento de uno de los alelos en el grupo de suicidas (846).

4.1.2.5 *Genes de receptores dopaminérgicos*

El gen del receptor DRD4 se sitúa, al igual que los anteriores, en el brazo corto del cromosoma 11. El estudio acerca de un polimorfismo por repetición de 48 pb en relación con los intentos de suicidio no ha resultado positivo (847). Aunque, sin embargo este polimorfismo sí ha sido relacionado en otro estudio con búsqueda de sensaciones y comportamientos peligrosos (848).

4.1.2.6 *Gen del transportador de noradrenalina*

El gen del transportador de noradrenalina se localiza en el cromosoma 16q21. Un polimorfismo de este gen, el RFLP silente (1287G/A) encontrado en el exón 9 (849) fue estudiado en (850) 105 depresivos y 74 controles, sin encontrar diferencias en las frecuencias alélicas o genómicas, ni respecto a subgrupos clasificados según la ideación suicida. Ciertos datos sugieren una participación conjunta de este polimorfismo y los polimorfismos del promotor y del intrón 2 del 5-HTT para la regulación del *turnover* de noradrenalina en el SNC (851).

4.1.2.7 *Otros genes candidatos*

Existen otros genes candidatos en los que se han descrito polimorfismos que aún no se han estudiado en relación con la conducta suicida como los genes de los receptores serotoninérgicos 5-HT1D y 5-HT2C, el gen de la catecol-oximetiltransferasa (COMT), o el gen del transportador de dopamina.

4.1.2.8 *Genes receptor GABAA*

Para el gen receptor del GABAA se han descrito marcadores polimórficos situados en el gen que codifica la subunidad $\alpha 3$ (GABRA3), situado en el locus Xq28 y que forma parte de un cluster en el que se encuentran los genes

GABRB4, GABRA3 y GABRE. El gen de la subunidad $\alpha 3$ (GABRA3) se codifica en el locus Xq28 y presenta un polimorfismo de repetición de un par de nucleótidos (AC) $_n$. El exceso de la variante alélica 1 se ha relacionado con el trastorno bipolar en un estudio multicéntrico (852). Recientes estudios genéticos han destacado la importancia de los genes de las subunidades del receptor GABA_A en el desarrollo de diferentes trastornos mentales como el trastorno bipolar o la dependencia del alcohol

4.1.3 Ambiente, genética y suicidio

La interacción genoma-ambiente, como ya se ha dicho, parece expresarse como vulnerabilidad al estrés en individuos con riesgo genético de padecer la enfermedad. La interacción de ambos factores se ha estudiado en distintos trastornos con resultados positivos (714;716;717).

Este concepto innovador buscaría los sistemas de activación de expresión genética, más que genes responsables de enfermedades. De este modo los factores ambientales no compartidos en individuos con una misma dotación genética podrían ayudar a definir la importancia de estas variables, responsables, seguramente de la biodiversidad. Es importante recordar la contribución ambiental en todas las enfermedades psiquiátricas así como los factores epigenéticos.

Las teorías actuales del neurodesarrollo, aplicadas por el momento a la esquizofrenia, son capaces de sintetizar la dicotomía genética-ambiente y las interacciones del genoma-proteínoma-ambentoma en la enfermedad mental.

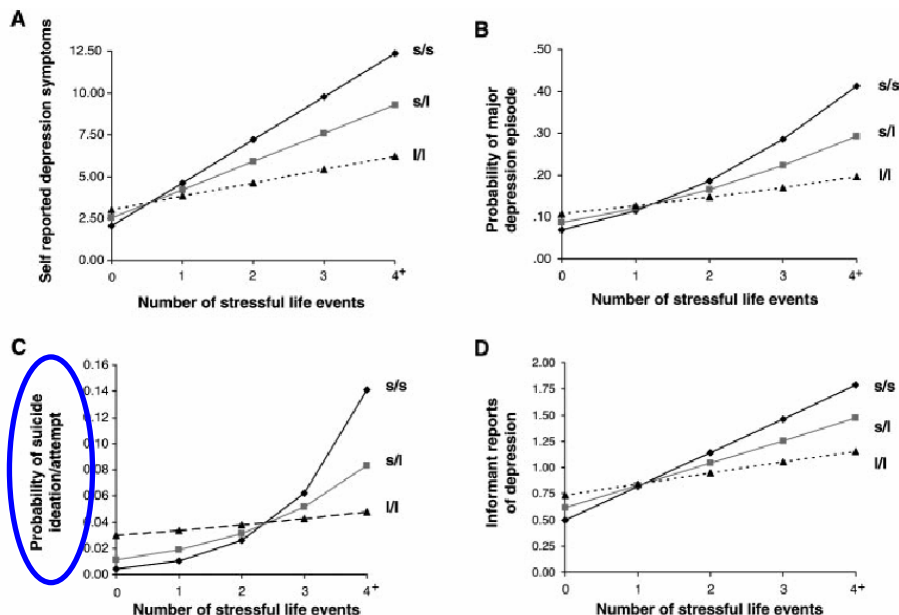
Explican el funcionamiento de las enfermedades poligénicas y abren una nueva era en el estudio de la patología mental, superando la dicotomía genética-ambiente y el determinismo genético (650).

Apenas existen estudios que se ocupen de la interacción entre genética y ambiente en la conducta suicida. Un reciente y revolucionario trabajo de Caspi *et al* recoge la modulación que ejerce un polimorfismo funcional del gen transportador (SLC6A4) de la serotonina (5HTT) en la vulnerabilidad del individuo a padecer depresión y conducta suicida en relación con su historia personal (acontecimientos vitales estresantes) (660). Aunque se conoce que las experiencias vitales desfavorables aumentan el riesgo de padecer un episodio depresivo en algunos individuos (los que tienen predisposición

biológica según el modelo estrés-diátesis), en otros nunca llega a aparecer el trastorno, a pesar de estar sometidos al mismo estrés (853;854). La genética de la conducta relaciona esta susceptibilidad individual con una gran carga familiar de enfermedad mental, es decir, con los individuos que se encuentran en mayor riesgo genético (717), sin identificar el gen/es concreto/s implicado/s. El estudio de un polimorfismo funcional, en la región promotora del gen 5HTT se utilizó como modelo para estudiar la mediación genética en relación con el estrés para la depresión y el suicidio (660). La serotonina ha sido ampliamente estudiada en la etiología de la depresión con probados resultados y eficaces tratamientos, y el transportador ha resultado especialmente importante porque actúa en la recaptación de serotonina en la sinapsis cerebral (855). Se distinguen dos alelos en la región promotora del gen, localizada en 17q11.2: el corto "s" al que se atribuye menor eficacia en la transcripción, y el largo "l" (844). Este alelo corto, no se ha podido relacionar directamente con depresión, pero sí a través de la respuesta serotoninérgica al estrés. En estudios de interacción genética-ambiente en modelos animales, se observó como los ratones con el alelo s (homo o heterocigotos), mostraban respuestas exageradas de miedo y presentaban mayor secreción de hormona corticotropa que los homocigotos para el alelo largo, diferencias que no se observan sin la presencia del factor de estrés (654). En otro estudio con monos resuhus, se mostró una disminución en la serotonina detectada en líquido cefaloraquídeo de monos con alelo s sometidos a estrés, respecto a los demás monos. En este caso, tampoco aparecían diferencias sin el estímulo ambiental. En estudios de imagen neurofuncional en humanos, se observó una mayor actividad en la amígdala como respuesta de temor a un estímulo estresante en los individuos con el alelo corto respecto a los demás (652). En el trabajo de Caspi se seleccionaron 1037 niños, evaluados desde los 3 años con una frecuencia de 2 años entre las visitas (actualmente 26 años). El 17% tenían genotipo ss, un 51% eran heterocigotos y el 31% restante ll. Se evaluaron los eventos estresantes entre los 21 y los 26 años (de un formulario con 14 acontecimientos), el número de experiencias adversas no fue significativamente distinto en ningún grupo. Con una entrevista estructurada se detectó la existencia de algún episodio depresivo durante el último año en el 17% de los individuos, según las tasas de prevalencia esperables por sexo y

edad. Un 3% reflejaron ideas o intentos de suicidio coincidiendo con ese último año. La influencia de los factores estresantes, para el desarrollo de un episodio depresivo resultó significativa en los individuos con el alelo s en su genotipo, de forma que aquellos que habían tenido experiencias adversas y portaban el alelo corto, presentaban mayor prevalencia que los que no tenían antecedentes traumáticos. Esta influencia del estrés no se observa, sin embargo en los genotipos homocigotos para l. Lo mismo ocurre en el intento de suicidio e ideas autolíticas, donde en los individuos con el alelo s aumentan las tasas de conducta suicida en relación con factor estresante. Esta misma circunstancia se probó (s/l y s/s) para el diagnóstico nuevo de depresión, el agravamiento de los síntomas, y la información de otro observador acerca de síntomas depresivos en el probando así como la relación de maltrato infantil con depresión en el adulto.

Ilustración 30. Gráficos correspondientes a los análisis de regresión múltiple que relacionan el número de factores vitales estresantes (en abscisas) y las características mediadas en cada genotipo para el polimorfismo del 5HTT: síntomas depresivos referidos por el paciente y por otro informador, suicidabilidad, probabilidad de presentar un episodio depresivo mayor (660)



Con el objeto de comprobar que el factor que se hipotetiza como ambiental lo es realmente, y no es consecuencia de interacción o acción de otros genes, que predispusieran a padecer estos acontecimientos vitales durante la vida, también se analizó la muestra teniendo en cuenta el factor causa-efecto que seguiría un orden temporal para el factor ambiental.

Aunque estos hallazgos necesitan ser replicados, sus aplicaciones clínicas podrían ser muy importantes para prevención en población portadora de s y también podría colaborar en la investigación del tratamiento farmacológico. En este estudio no se analizaron posibles endofenotipos propuestos en estudios previos de neuroimagen y animales, que también podrían ser muy útiles debido a las dificultades epidemiológicas. Probablemente las variantes más prevalentes en la población sean las más resistentes a enfermedades, siguiendo una corriente evolucionista. La nueva búsqueda de la causa genética de las enfermedades, más allá de la idea de un gen-una enfermedad y teniendo en cuenta la interacción con el ambiente (individuos de la misma familia con igual susceptibilidad muestran distintos fenotipos según interaccionen o no con acontecimientos ambientales), quizá conduzca a la verdadera era genética en la psiquiatría con los consiguientes avances en clínica y tratamiento. Este estudio apoya también el modelo de transmisión multifactorial, en el que variaciones en unos pocos genes con pequeño efecto y cuya acción esté condicionada por factores ambientales pueden modificar el fenotipo (660).

Pero no solo los factores ambientales en la vida adulta son importantes. Además de factores de la infancia temprana, como el maltrato infantil estudiado por estos autores, también se ha destacado el posible papel en la conducta suicida de otros factores llamados perinatales (intrauterinos, durante el parto e inmediatamente después del parto). Trastornos mentales severos, en especial la esquizofrenia, se han relacionado en otros estudios con complicaciones obstétricas y neonatales (856), prestando especial atención al bajo peso al nacer posible consecuencia de nutrición deficitaria que se intenta relacionar con enfermedades crónicas en el adulto (857). Esto se produciría a través de una alteración permanente de la estructura corporal del feto y sus mecanismos fisiológicos y metabólicos. Incluso ciertos estudios han relacionado enfermedades en la descendencia como trastornos afectivos y personalidad antisocial con malnutrición del feto en la última mitad de la gestación (858;859). En la investigación de la conducta suicida, se ha observado un mayor número de complicaciones obstétricas, neonatales y maternas en los adolescentes con intentos de suicidio, si se comparaban con otro grupo control, lo que sus autores explicaban como una vulnerabilidad al estrés provocada en estos

individuos por los factores adversos en edad temprana (860). Sin embargo otros estudios no han replicado estos resultados (861).

Así un reciente trabajo de Mitterdorfer-Rutz *et al*, evidencia la influencia de factores intrauterinos en el riesgo de suicidio futuro del individuo (803). En una cohorte de 713.370 suecos se estudia la relación entre los intentos de suicidio y el suicidio consumado en edad adulta joven y ciertas condiciones perinatales tempranas y características de los padres, que engloban rasgos psicosociales.

Así se estudiaron:

- Complicaciones durante el embarazo (HTA) y el parto (cesárea), estudiando el peso al nacer (y la altura)
- Características maternas: edad, formación académica (nivel socio-cultural), número de hijos.

Con un análisis multivariante de los datos se concluyó que suponían factores de riesgo para el suicidio: bajo peso al nacer y madre adolescente en el momento del parto. Los intentos de suicidio del hijo se relacionaron con bajo peso al nacer, ocupar un lugar en la familia a partir del cuarto hermano, madre adolescente y bajo nivel educativo de la madre. En cualquier caso todos estos factores suponen un menor riesgo que la existencia de antecedentes familiares de suicidio (tabla 27)

Tabla 27. Ratios de los probandos para suicidio e intento de suicidio, según los factores ambientales expuestos y teniendo en cuenta el sexo.

	Suicidios			Intentos de suicidio		
	Número	Riesgo (IC)	p	Número	Riesgo (IC)	p
Factores neonatales						
Peso al nacer (g)						
800-2499	29/21 306	2,06 (1,39-3,04)	<0,0001	272/21063	1,42 (1,25-1,61)	0,0001
2500-2499	143/191 527	1,09 (0,88-1,36)	0,41	2114/189 556	1,14 (1,08-1,21)	0,0001
3250-3749	199/279 147	1		2560/276 786	1	
3750-4499	176/201 944	1,16 (0,94-1,47)	0,16	1593/299 527	0,93 (0,87-0,99)	0,03
4500-6000	16/18 883	1,06 (0,64-1,77)	0,81	137/18 762	0,95 (0,80-1,23)	0,57
Altura al nacer (cm)						
39-47	54/58268	1,36 (1,01-1,84)	0,04	756/57566	1,32 (1,22-1,43)	<0,0001
48-49	104/180237	0,98 (0,28-1,25)	0,89	1708/148633	1,14 (1,07-1,21)	<0,0001
50-51	208/274516	1		2559/272165	1	
52-53	157/174643	1,05 (0,85-1,29)	0,63	1308/173487	0,88 (0,83-0,95)	<0,0001
54-60	45/55143	0,90 (0,65-1,25)	0,54	345/54843	0,83 (0,74-0,93)	<0,001
Factores obstétricos						
Enfermedades HTA	5/5149	1,08 (0,45-2,61)	0,86	65/5089	1,22 (1,00-1,63)	0,04
Cesarea	49/61.419	1,14 (0,85-1,53)	0,38	590/60878	1,09 (1,00-1,18)	0,04
Factores maternos						
Educación (años)						
<9	204/238004	2,06(0,98-1,54)	0,07	2622/235586	1,54 (1,44-1,65)	<0,0001
10-12	237/287547	1,26(1,02-1,57)	0,03	2743/285041	1,36 (1,27-1,45)	<0,0001
>12	122/187256	1		1311/186067	1	
Paridad						
1	248/312093	1 (0,84-1,19)	0,98	2842/309499	0,99 (0,95-1,09)	0,86
2-3	282/365910	1		3317/362875	1	
4-9	33/34804	1,22 (0,85-1,76)	0,27	517/34320	1,65 (1,50-1,81)	<0,0001
Edad de la madre (años)						
<19	41/22124	2,28 (1,65-3,15)	<0,0001	443/21712	2,06 (1,87-2,27)	<0,0001
20-29	348/456848	1		4379/452817	1	
>29	174/233845	1,05 (0,88-1,26)	0,59	1854/232165	0,85 (0,80-0,89)	<0,0001

Tabla 28. Ratios obtenidos para los intentos de suicidios relacionando características del neonato y variables maternas (803).

Variable	Ratio	P
Altura al nacer		
39-47	1,29(1,18-1,41)	<0,0001
48-49	1,13(1,06-1,20)	<0,0001
50-51	1	
51-53	0,88(0,83-0,95)	<0,0001
54-60	0,83(0,74-0,93)	<0,001
valor total de p		<0,0001
Paridad		
1	0,86(0,82-0,91)	<0,0001
2-34	1	<0,0001
4-9	1,79(1,62-1,97)	<0,0001
Valor total de p		<0,0001
Educación de la madre (años)		
<9	1,36(1,27-1,46)	<0,0001
10-12	1,24(1,16-1,32)	<0,0001
>13	1	<0,0001
Valor total de la p		<0,0001
Edad de la madre (años)		
<19	2,09(1,89-2,32)	<0,0001
20-29	1	<0,0001
>29	0,76(0,77-0,81)	<0,0001
Valor total de p		<0,0001

Los autores explicaron los factores de bajo nivel educativo de la madre, multiparidad y juventud materna como circunstancias mediadas por el estrés (situación social adversa, circunstancias como madre soltera). El bajo peso al nacer también ha sido relacionado con otros trastornos mentales graves (862).

Con este estudio podría comenzar un nuevo enfoque en la investigación de factores ambientales, centrado en circunstancias perinatales, características de los padres y estilo educativo aunque todavía falta hacer una clara distinción entre lo genético y lo ambiental en todas estas interacciones. Así todos los factores barajados podrían relacionarse de alguna manera con la psicopatología materna (una madre deprimida no atiende su autocuidado y eso resulta en bajo peso del niño al nacer, una madre deprimida no es capaz de mantener un trabajo ni prepararse para la vida laboral, etc)(862). Mittendorfer-Rutz *et al* admiten en su trabajo la posible relación de la falta de crecimiento fetal y factores desfavorables en la madre, así como la presencia de un trastorno mental y posible agregación familiar del suicidio en esa familia. La baja posición socio-económica, el aumento del riesgo de embarazos tempranos y la malnutrición fetal, podrían estar condicionadas por la existencia de psicopatología en la madre, que multiplicaría el riesgo de trastorno mental en la descendencia, incluido el suicidio (863;864). También las sustancias de abuso, o fármacos consumidos por la madre durante la gestación podrían frenar el crecimiento del feto, especialmente en lo referido al desarrollo de su sistema nervioso. También los cuidados prenatales, y el seguimiento del embarazo, podría ser otro factor implicado en este bajo peso al nacer, aunque en la muestra en Suecia todos los controles rutinarios de las gestantes eran estrictos y estaban recogidos en las bases sin incidentes.

También es posible que el estrés durante el embarazo sea capaz de producir cambios epigenéticos y alterar la expresión proteica, activando o desactivando genes. Estudios en roedores experimentando con un ambiente fetal ansiógeno demuestran que es tan importante para la aparición de ansiedad en el futuro descendiente un genotipo desfavorable como un ambiente intrauterino ansiógeno. Como conclusión el estudio de estos factores perinatales se plantea como crucial para la investigación de los factores ambientales implicados en la genética del suicidio.

En nuestra investigación hemos verificado la existencia de una asociación entre la conducta suicida y el gen del 5-HTT, y que esta asociación esta muy influida por el sexo (de hecho si no se tiene en cuenta el género queda enmascarada) (865). En efecto las mujeres presentan un mayor riesgo de intento de suicidio si presentan el alelo s (Tabla 29).

Tabla 29. Distribuciones genotípicas de los alelos 5-HTTLPR del gen 5-HTT en pacientes con intentos de suicidio y controles

694 E. Baca-García et al.

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 2002-VOL. 26, NO. 5

Table 1. L versus S Genotype: Comparison of Frequency Distributions in Suicide Attempters and Controls Using Chi-square Tests

	S		L	Attempters vs. controls	Males vs. females
	s/s	s/l	l/l		
Male controls	71% (84/119) 19% (23/119)	52% (61/119)	29% (35/119)	Male: $\chi^2 = 0.37$; df = 1, $p = .54$	Controls: $\chi^2 = 0.88$; df = 1, $p = .35$
Male suicide attempters	66% (39/59) 15% (9/59)	51% (30/59)	34% (20/59)		Attempters: $\chi^2 = 3.21$; df = 1, $p = .07$
Female controls	65% (60/93) 21% (19/93)	44% (41/93)	35% (33/93)	Female: $\chi^2 = 5.15$; df = 1, $p = .02$	
Female suicide attempters	79% (95/121) 27% (32/121)	52% (63/121)	21% (26/121)		

También se ha verificado la relación existente entre el ciclo menstrual y la conducta suicida (727;866-868). Dicha asociación indica que la conducta suicida es más probable durante la fase perimenstrual, momento en el que las hormonas sexuales femeninas están más bajas. La hipótesis planteada entonces es la de que existe una relación entre las hormonas sexuales, el genotipo y la conducta suicida en la mujer y que esta posible relación puede justificarse a través de la regulación de la expresión del gen por la acción hormonal.

A diferencia del estradiol, los niveles de progesterona no mostraban diferencias significativas (Mann Whitney U=895.5, $p=0.21$).

Todos estos análisis, aun teniendo un carácter preliminar, muestran una gran consistencia interna. Las pacientes s presentan un mayor riesgo de suicidio en la fase folicular, que es mayor en las pacientes l. Las pacientes l tienen mayor vulnerabilidad al suicidio durante las fases de bajos niveles de estrógenos.

En nuestra muestra hemos comprobado como la separación temprana del padre (prueba exacta de Fisher 2 colas $p=0,010$) se relaciona con el alelo ll del gen 5-HTT, mostrando cómo los pacientes con esta dotación podrían ser más sensibles a esta carencia en cuanto a mayor riesgo de suicidio. También hemos comprobado como el maltrato tanto físico (prueba exacta de Fisher 1 cola $p=0,051$) como sexual (prueba exacta de Fisher 2 colas $p=0,005$) se relacionan con la herencia de conducta suicida (antecedentes familiares de la conducta suicida).

De nuestros hallazgos podemos proponer la hipótesis de que dos ambientotipos (carencia de figura parental temprana y el sufrimiento de violencia tanto física como sexual) pueden interaccionar con genes implicados en la conducta suicida aumentando el riesgo de esta conducta.

4.1.4 Endofenotipos del suicidio

La investigación genética en psiquiatría basada hasta ahora en la evaluación subjetiva de la clínica promete experimentar un cambio sustancial con las últimas investigaciones acerca de los fenotipos y los factores ambientales o genéticos que los condicionan. Entre estos avances el más destacado corresponde a la definición de endofenotipos, es decir, características correspondientes al sustrato biológico de la enfermedad y medibles con las herramientas disponibles. Como se ha revisado en apartados anteriores los endofenotipos se han ido definiendo en distintos trastornos mentales, fundamentalmente en esquizofrenia y los resultados al respecto parecen alentadores. Se define fenotipo como las características observables de un organismo, que son consecuencia de su dotación genética y de su ambiente (725). El endofenotipo sería la porción de estos rasgos observables que se corresponde con la expresión de determinados genes y que pueden pasar desapercibidos en la clínica. La descripción de endofenotipos lograría así definir pequeños rasgos o componentes de una enfermedad, y su correlato genético, a distintos niveles: neurofisiológico, bioquímico, endocrinológico, neuroanatómico, cognitivo, etc. Esto podría ayudar al estudio de componentes conductuales más simples que faciliten la comprensión de comportamientos más complejos.

Rasgos desde los que se puede evaluar la enfermedad mental, de acuerdo con endofenotipos empleados en algunas enfermedades con resultados satisfactorios en la investigación serían curso y severidad de la enfermedad, edad de comienzo cantidad de sustancia consumida, respuesta a tratamientos específicos.

Los modelos animales pueden ser muy útiles para el estudio de los endofenotipos, así como para observar rasgos simples (cambios anatómicos del SNC, conductas sencillas, respuestas sensoriales) y su correlato genético (Ilustración 25. Ejemplo de la aplicación de rasgos intermedios en modelos

animales para el estudio de la esquizofrenia. Los rasgos se agrupan en distintas áreas en que la enfermedad afecta al individuo (797).

Se propone un esquema similar en el suicidio, si bien el estudio en algunas áreas como neuroimagen y alteración cognitiva no existe.

Aunque, hasta la actualidad no se ha definido ningún endofenotipo concreto asociado a un gen en conducta suicida sí se han propuesto distintos fenotipos que podrían estar implicados. También se revisan, a continuación fenotipos relacionados con otros trastornos mentales que por distintas razones (clínicas, bioquímicas, etc) también podrían orientar en la búsqueda de un endofenotipo en la conducta suicida.

De esta manera los estudios acerca de endofenotipos en la conducta suicida deberían orientarse hacia las características comprobadas por la investigación en el suicidio a distintos niveles. En cuanto al concepto de conducta suicida se han propuesto distintos fenotipos: la ideación suicida, la historia de antecedentes de intentos y el suicidio consumado; y en relación con las características de los intentos se propone también el fenotipo de intentos de suicidio repetidos e intentos violentos (869). Los hallazgos más importantes en cuanto a alteraciones bioquímicas han sido ya resumidos. Las alteraciones en el sistema serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y GABA han sido las más estudiadas respecto a los neurotransmisores. En los sistemas endocrinos se han obtenido también resultados con los ejes Hipotálamo-hipofiso-adrenal y con el Hipotálamo-hipófiso-tiroideo y también alteraciones en el metabolismo de la glucosa, la melatonina o el colesterol. El resto de variables relevantes en el suicidio se refieren a características clínicas del individuo, bien rasgos dimensionales, antecedentes familiares o personales, coexistencia de trastorno mental, etc. Entre todos estos factores de riesgo implicados en el suicidio destaca la hipofunción serotoninérgica (con hallazgos genéticos importantes sobre todo en los polimorfismos de la TPH, el gen transportador de serotonina y MAOA) (869) y variables clínicas, fundamentalmente la impulsividad/ agresividad, la letalidad del intento y la existencia de intentos previos. Aunque la presencia de un trastorno mental también es un factor de riesgo para el suicidio, recientes investigaciones demuestran una herencia independiente entre enfermedad mental y conducta suicida. Otras variables como la desesperanza, la ansiedad, la hostilidad y la

falta de asertividad parecen estar implicadas así como la intoxicación aguda y el abuso de sustancias.

En cuanto a factores ambientales, los factores de estrés agudo se consideran favorecedores de los intentos de suicidio. El mecanismo, comprobado por Caspi *et al*, podría estar mediado por una vulnerabilidad al estrés localizada en el polimorfismo del gen transportador de la serotonina que predispone a realizar la conducta solo en presencia de estrés repetido.

Se ha propuesto que los rasgos de personalidad pudieran proporcionar endofenotipos no solo para los trastornos de la personalidad, sino también para los trastornos mentales graves, en general. La asociación establecida en los estudios entre el rasgo “búsqueda de sensaciones” y el polimorfismo en el exon III del receptor D4 de la dopamina (D4DR) (780;781) es el primer paso en esta idea de relacionar el hallazgo bioquímico no solo con los rasgos y los trastornos de la personalidad sino también con otra psicopatología. Estudios del mismo polimorfismo también han sido exitosos para el Síndrome de déficit de atención e hiperactividad (782), para el síndrome de Tourette (783) y en el abuso de heroína (784), todos ellos relacionados con la dimensión impulsiva. Estos resultados obligan a reflexionar acerca de los puntos comunes entre los trastornos expuestos y el rasgo “búsqueda de sensaciones” y el intento de describir endofenotipos sencillos (sin olvidar que el gen D4DR solo es responsable de un 4% de la variabilidad en cuanto a la búsqueda de sensaciones). En la búsqueda de las bases genéticas del trastorno límite de la personalidad, se proponen endofenotipos en relación con la impulsividad y agresividad y la inestabilidad afectiva.

Para estudiar estas dimensiones clínicas pueden utilizarse tests validados y relacionarlos con genes que codifican sustancias que han sido implicadas en estas dimensiones psicopatológicas, fundamentalmente genes serotoninérgicos (378;791), técnica que ha obtenido resultados en trastorno límite de la personalidad.

Entre los escasos trabajos realizados en relación al genotipo serotoninérgico y el fenotipo suicida, Courtet *et al* (869), destacaron el papel de las siguientes sustancias. La TPH 1, que se relacionó con trastornos afectivos, en concreto trastorno bipolar, resultó estar implicada sólo en los casos de bipolares con conducta suicida (870-872). De este modo la TPH 1 podría suponer una

susceptibilidad a la conducta suicida u otro rasgo compartido con el trastorno bipolar. Este mismo genotipo, el AATPH1, también se ha relacionado con respuesta a litio, en trastorno bipolar, hallazgo muy interesante si se tiene en cuenta el papel probado del litio como el único fármaco que disminuye el riesgo de suicidio (873). El alelo A218 de la TPH1 en desequilibrio de ligamiento con una variable funcional situada en la región 3' del gen es responsable de una disminución en la síntesis de serotonina que también se ha relacionado con vulnerabilidad respecto a conducta suicida y rasgos como la facilidad para sentir o expresar enfado. Courtet asegura, incluso que la TPH podría mediar como un factor de riesgo cuantitativo, de forma que cuanto más efecto tenga el gen, más alteración serotoninérgica producirá y más niveles de agresividad se expresará, y por tanto una conducta más severa. La relación del gen transportador de serotonina 5HTT con trastorno bipolar y con trastorno afectivo estacional, respuesta a antidepresivos, agravación de síntomas depresivos, riesgo de inducir manía y de ciclación rápida, en el seno del trastorno bipolar, hacen que este gen se proponga como asociado a un rasgo intermedio que podría ser la inestabilidad afectiva (869).

En relación con la agresividad, el alelo s de este gen se ha relacionado en alcohólicos con conducta suicida (874;875). El genotipo SS se ha relacionado con intentos de suicidio impulsivos, agresividad en heroinómanos y adolescentes encarcelados. El polimorfismo funcional S se ha asociado a respuesta disminuida a fenfluramina, intentos repetidos y violentos, con alteración de la impulsividad, agresividad e inestabilidad afectiva. En los estudios de personalidad se relaciona 5-HTT con neuroticismo y evitación del peligro, dimensiones implicadas en depresión, ansiedad y hostilidad. Un estudio neurofuncional de la amígdala mostró una mayor activación de la glándula pineal ante estímulos ansiogénicos en individuos sanos con el alelo S (652). En estudios en ratas se ha observado como este gen solo se expresa en áreas cerebrales relacionadas con las emociones, y únicamente lo hace durante el desarrollo fetal, lo que sugiere que las variaciones alélicas estén relacionadas con expresión del gen según el desarrollo y puede estar relacionada con las diferencias en la regulación de emociones negativas. Así el 5-HTT parece relacionado con disregulación de las emociones quizá en distintas situaciones clínicas y probablemente relacionadas con fenómenos de

interacción gen-gen o ciertos factores ambientales, que constituirían un fenotipo de suicidio (660;781).

Respecto a la MAOA, se ha visto relacionada con conducta suicida impulsivo-agresiva (876), conducta antisocial, variación del promotor y respuesta atenuada a fenfluramina, rasgos agresivos e impulsivos, y relación de un marcador funcional con susceptibilidad a conducta antisocial si existe abuso infantil (660). En un estudio con 700 pacientes realizado por Courtet, el marcador de la región promotora se relacionó con intentos violentos (comparando intentos de suicidio y dividiéndolos en dos grupos). Así la MAOA podría funcionar como un mediador en la violencia, y no en el suicidio directamente. No obstante, este rasgo genético, debería ser tenido en cuenta en pacientes con otros factores de riesgo para el suicidio.

Tabla 30. Hipótesis de Courtet en la relación genotipo serotoninérgico-fenotipo en el suicidio.

Serotonina	Conducta suicida	Rasgos
TPH-1	Conducta suicida en general	Ira
5-HTT	Suicidios violentos repetidos	Regulación emocional, inestabilidad afectiva, impulsividad, ansiedad
MAOA	Cambio en actitud que facilita el paso al acto	agresividad

De forma preliminar nuestro grupo ha propuesto fenotipos intermedios relacionados con la herencia de conducta suicida (antecedentes familiares) como posibles endofenotipos:

La presencia de conducta suicida repetida se asocia significativamente (Prueba exacta de Fisher 1 cola $p=0.053$) con tener antecedentes de conducta suicida.

Los antecedentes personales de trastorno depresivo se asocian significativamente (Prueba exacta de Fisher 2 colas $p=0.035$) con tener antecedentes de conducta suicida.

Turecki, en un estudio reciente, propone un endofenotipo basado en la conducta impulsiva-agresiva. Los autores proponen que estos rasgos pueden mediar la transmisión genética del suicidio, o al menos hacerlo en un subgrupo de pacientes suicidas (precisamente los que manifiestan este tipo de

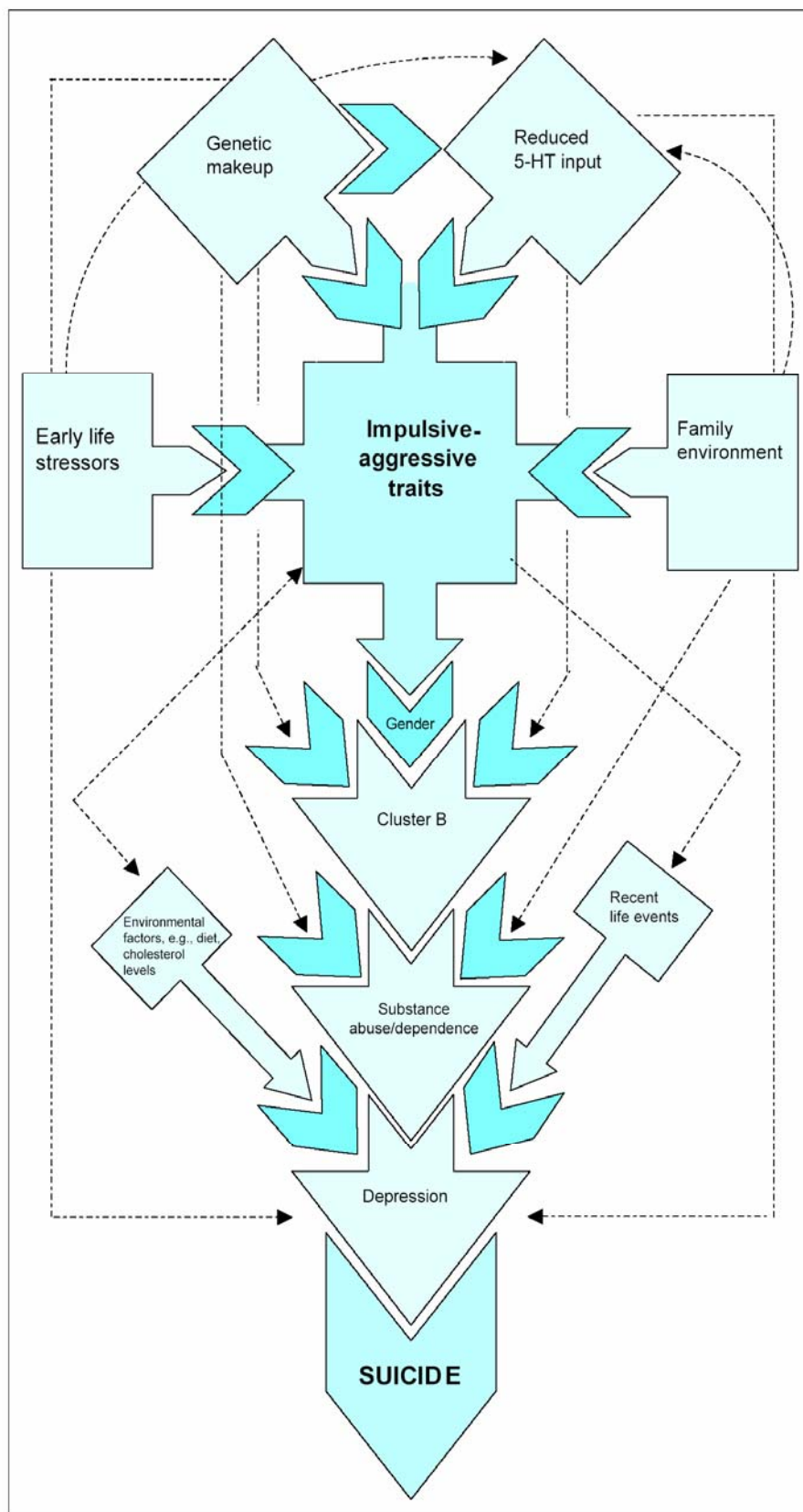
conductas). Los rasgos de personalidad suponen una serie de respuestas emocionales, cognitivas, interpersonales y recursos cognitivos que modulan la interacción del sujeto con el mundo. Estos rasgos se relacionan con genes individuales, interacción entre genes, interacción genes-ambiente y factores ambientales. El ambiente, en el caso del suicidio suele actuar además, como circunstancia precipitante. En el estudio de Turecki, se sugiere que el suicidio impulsivo-agresivo podría estar originado por un problema del desarrollo que comienza en la infancia temprana y se presenta después como psicopatología. En cuanto a la definición de subgrupos en la conducta suicida también indican que existiría un grupo caracterizado por personas jóvenes, con mayor componente impulsivo-agresivo, consumo de sustancias, trastorno de la personalidad y diagnóstico psiquiátrico, y con desencadenante estresante. El otro grupo de individuos de edad avanzada presentan suicidios planificados, menos violentos y frecuentemente incluidos en el contexto de enfermedad física y depresión u otros acontecimientos vitales propios del grupo de edad.

En cuanto a los factores ambientales el suicidio impulsivo se ha relacionado con historia de abuso, negligencia de los padres o rechazo. Estos acontecimientos vitales tempranos podrían modular la expresión de una posterior conducta suicida impulsivo-agresiva. En relación con estos hallazgos estas experiencias se han relacionado con impulsividad, agresividad, riesgo de suicidio y trastorno límite y se observan más frecuentemente en suicidios de jóvenes o adolescentes (877).

Teniendo en cuenta la teoría de que la conducta suicida consta de unos factores desencadenantes como la depresión, una susceptibilidad, como la mediada por los rasgos de personalidad y ciertos niveles de conducta impulsivo-agresiva, se propone la impulsividad-agresividad como parte de esa predisposición genética. En la investigación, ciertos estudios avalan esta teoría, objetivando mayores niveles de agresividad en los suicidios con mayor carga familiar, así como mayores niveles de agresividad en las familias de los pacientes con dichas conductas suicidas. También se midió una mayor agregación de trastornos de personalidad impulsivos, abusos de sustancias y trastorno de conducta. Estos estudios relacionaban la herencia de los rasgos impulsivo-agresivos con la herencia de suicidio en las familias observadas.

Al poner en conexión esta hipótesis con la del déficit serotoninérgico que caracteriza por un lado a la conducta suicida, y por otro a la impulsividad y agresividad y que los autores relacionan con experiencias adversas en la primera infancia y con depresión se podría configurar un endofenotipo del suicidio. La herencia de la depresión se ha visto independiente de la del suicidio (aunque la enfermedad mental suele ser un factor necesario pero no suficiente para desarrollar una conducta suicida). Para el resto de los suicidios que no presentan los rasgos estudiados, los autores proponen otra mediación de la herencia a través de los rasgos de personalidad del cluster C y la depresión así como los rasgos compulsivos y las rumiaciones obsesivas.

Ilustración 31. Esquema del endofenotipo impulsividad-agresividad en la conducta suicida



4.1.5 Conclusiones

El suicidio se agrega en ciertas familias aumentando el riesgo de conducta suicida en los individuos pertenecientes a ese linaje. Todos los estudios referentes a la heredabilidad de la conducta suicida han sido estadísticamente significativos tanto en estudios familiares, como gemelos, estudios de adoptados, asociación y ligamiento con lo que se puede confirmar sobradamente que el suicidio se hereda, al menos parte. Más difícil resulta la identificación consistente de genes concretos relacionados con esta conducta, y a pesar de la obtención de ciertos datos, referentes sobre todo al 5HTT los resultados distan de ser satisfactorios. Una nueva visión de la genética y de su interacción con el ambiente podría ser la solución a esta incógnita. La ignorancia en casi todos los estudios de los factores ambientales y su interacción con los genes podría ser el sesgo que evitaba el descubrimiento de las bases genéticas en psiquiatría. La publicación del artículo de Caspi y colaboradores en 2003 y otros trabajos aquí mencionados ilumina una nueva perspectiva para el estudio de los trastornos mentales en la que la vulnerabilidad está mediada por ciertos genes que se asocian a factores ambientales. El factor ambiental sin el gen no produce enfermedad, ni tampoco el gen sin el factor ambiental.

El nuevo procedimiento para la búsqueda de las bases genéticas de los trastornos mentales es, fundamentalmente, la identificación de endofenotipos, es decir características observables o medibles que se relacionan con la genética de la enfermedad y que no se corresponden exactamente con las nosologías clínicas que se suelen utilizar. La propuesta de endofenotipos en suicidio, basadas en los conocimientos bioquímicos y clínicos podría solucionar el enigma en lo que a esta conducta se refiere. Una de las principales dificultades en la investigación en psiquiatría ha sido la definición de fenotipos, que no parecen corresponder con el sustrato biológico de la enfermedad. La detección de subgrupos de pacientes con características comunes en cuanto a la enfermedad podría ayudar a la identificación de endofenotipos. Los modelos animales podrían ser también otra vía para el estudio de posibles endofenotipos mucho más sencillos que la enfermedad en su conjunto. La mayoría de los autores coinciden en que la enfermedad mental no está

causada o determinada por marcadores genéticos específicos, sino que posiblemente cada gen implicado juegue un papel pequeño en la predisposición (664). También es interesante tener en cuenta los posibles efectos epigenéticos que pudiera producir el ambiente perinatal, como indican también recientes estudios (803).

5 Hipótesis

La hipótesis principal de esta tesis es la existencia de factores específicos relacionados con la presencia familiar de la conducta suicida.

- Existen variables clínicas, sociodemográficas y biológicas que determinan la presencia familiar de conducta suicida.
- La presencia de psicopatología en la familia es independiente de la presencia de antecedentes familiares de suicidio
- Los intentos de suicidio de personas con antecedentes familiares de intentos de suicidio o suicidio consumado son psicopatológicamente y físicamente más severos.
- La actitud del paciente y de la familia es diferente ante el intento de suicidio si existen antecedentes familiares.
- Los ingresos previos en psiquiatría y la posibilidad de que la intervención médica salve la vida al paciente con una tentativa constituyen variables relacionadas con los antecedentes familiares.
- Los pacientes con antecedentes son más fiables en la exploración clínica y producen más confianza en el examinador.
- En el subgrupo de los pacientes con antecedentes familiares de suicidio consumado, las variables más significativas se relacionan con la planificación, letalidad del intento, actos finales, preparación activa, premeditación, etc
- Los intentos de suicidio y las visitas a urgencias en el año previo a la tentativa se relacionan con los antecedentes
- El tener planificación para el suicidio y no tener planes de futuro se relaciona con los antecedentes familiares.
- Muchas de las variables empleadas para la valoración clínica de aumento de riesgo suicida están relacionadas con los antecedentes.
- Los pacientes con conducta suicida y antecedentes familiares constituyen un endofenotipo dentro de la conducta suicida que se puede caracterizar por una serie de variables clínicas relacionadas con la planificación y severidad del intento.

- El endofenotipo de los pacientes con conducta suicida y antecedentes familiares puede verse afectado por factores estresantes y acontecimientos vitales de forma diferente.

5.1 Objetivos

La presente tesis tiene dos objetivos fundamentales: por un lado caracterizar el endofenotipo de la conducta suicida con antecedentes familiares de conducta suicida y por el otro el empleo de nuevas técnicas de análisis en el descubrimiento de estos endofenotipos.

6 Métodos

6.1 *Introducción.*

La investigación científica proporciona una forma de adquisición de conocimiento objetiva y racional (183) que se caracteriza por una metodología en las exploraciones, datos empíricos, someter de manera constante a prueba las hipótesis y por sistematizar sus conocimientos (187). El conocimiento científico debe ser, por definición objetivo, es decir, debe ser contrastable con la realidad para su verificación o refutabilidad. Las hipótesis y/ o las teorías científicas deben ser probadas y modificadas si fuera preciso, para maximizar el conocimiento. Pero también en ciencia se debe intentar seguir el criterio de simplicidad y aspirar a la relevancia, es decir, que el planteamiento metodológico explique lo que pretende y que los conocimientos proporcionados por esa investigación sean útiles para la ciencia en ese momento (183).

La investigación científica en la conducta suicida, debería así valorar los distintos factores implicados en ella (de acuerdo con los criterios señalados): biológicos, psicológicos y sociales.

De esta inquietud nació en 1995 un proyecto de investigación en Suicidología del Hospital Ramón y Cajal como dependiente del Servicio de Psiquiatría del Hospital Ramón y Cajal y vinculada, también, al departamento de Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares. En este proyecto han colaborado, entre otros, el Servicio de Urgencias y el Servicio de Bioquímica del Hospital Ramón y Cajal, el Departamento de Genética de la Universidad Autónoma de Madrid y el Departamento de Teoría de la Señal de la Escuela Superior de Ingeniería de Telecomunicaciones de la Universidad Carlos III. En cuanto al Hospital Ramón y Cajal, cabe recordar que se trata de un hospital general de la Comunidad de Madrid encargado de la cobertura sanitaria universal y gratuita de unos 600.000 individuos que residen en el área sanitaria 4 de Madrid.

El objetivo principal de esta Unidad de Suicidología ha sido la investigación en la génesis de la conducta suicida, aunque se ha subrayado la importancia de los factores biológicos y psicopatológicos, en torno a los cuales se han producido más resultados.

6.2 Método y metodología.

Se define método como una forma planificada y estructurada de llevar a cabo una acción. La metodología, sin embargo explica, analiza y describe los métodos, sus limitaciones, sus fuentes así como las presuposiciones y consecuencias de los resultados de aplicar cada uno de los distintos métodos. Es la explicación del proceso de la investigación: explicación del método utilizado, recepción de sujetos y recogida de datos, diseño empleado en la investigación, técnicas estadísticas para el análisis de datos, connotaciones éticas del estudio y descripción de la muestra (183).

El método científico natural observa hechos significativos, y elabora hipótesis que los expliquen. Más tarde valida dichas hipótesis y puede usarlas para elaborar teorías a partir de los resultados obtenidos. Aunque no existe una clasificación definitiva de los métodos científicos, se puede distinguir entre:

- Método correlacional, descriptivo o también llamado observacional en el que el investigador emplea técnicas estadísticas y matemáticas para recoger, ordenar y clasificar los datos obtenidos de la naturaleza mediante la observación.
- método experimental, en el que el examinador controla una determinada variable en función de la cual se desarrolla el experimento;
- método cuasi-experimental, un término medio entre los otros dos;
- método clínico, basado en la mera recogida metódica y rigurosa de información acerca de un sujeto sin usar ningún procedimiento instrumental claro;
- método etológico o de observación natural que se dedica al conocimiento de las especies en su hábitat.

El presente estudio sigue el método observacional con el que los resultados están limitados a establecer relación entre las variables y sugerir causalidad (ya que ésta sólo puede demostrarse mediante estudios experimentales). Este método fue el elegido por la Unidad ya que, por un lado, existen ciertas variables fundamentales que no pueden ser objeto de manipulación como sexo, edad, etc y por otro lado los diseños experimentales exigen una alta complejidad y ciertos impedimentos éticos, derivados de la propia naturaleza del objeto de estudio.

6.3 *Fundamentos éticos del estudio.*

6.3.1 **Implicaciones éticas en la investigación de la conducta suicida.**

La investigación acerca de la conducta suicida tiene implicaciones éticas, fundamentalmente en el campo del estudio de la vulnerabilidad individual (878-881). En el momento actual no existen variables o combinaciones de factores ni biológicos, ni psicosociales, con especificidad suficiente para identificar a los pacientes con ideación suicida que podrían realizar una tentativa o consumir el suicidio (315;882). Aún así éste es, precisamente el objetivo de la investigación: el reconocimiento de los factores que incrementan el riesgo de llevar a cabo una conducta suicida, con el fin de prevenir y disminuir la frecuencia de la conducta. La investigación en el suicidio pretende, de este modo mejorar las bases de la intervención biológica y clínica sobre el paciente suicida para lo cual es imprescindible:

- el óptimo diagnóstico y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas
- la valoración detallada del riesgo suicida
- las medidas que dificultan el acceso a medios potencialmente letales y el tratamiento para atenuar los factores responsables de la vulnerabilidad del paciente para el suicidio (128).

6.3.2 **Consentimiento informado.**

El consentimiento informado constituye un documento ideal para preservar los derechos del paciente y también del acto médico. En investigación este documento se encarga de informar minuciosamente y de forma simple y accesible al usuario de que, toda o parte de la información extraída va a ser tratada con fines exclusivamente científicos, garantizándose la confidencialidad de los datos.

En la valoración de los casos y controles del presente estudio se cumplieron las tres condiciones del consentimiento informado (883):

- Voluntariedad: los casos y los controles decidieron libremente su participación sin presión externa por parte del equipo investigador.
- Información: se les facilitaba una breve descripción de la investigación y sus objetivos y también se resolvieron las dudas que pudieran surgir.

- **Competencia:** los individuos seleccionados debían tener la capacidad suficiente para tomar la decisión acerca de su participación en este proyecto y las cuestiones que les afectaban como consecuencia: extracción de sangre, análisis de datos, confidencialidad y recepción de información sobre los resultados.

El procedimiento, en su totalidad, contó con la aprobación del Comité de ética del Hospital Ramón y Cajal.

6.3.3 Interferencia del estudio en los aspectos asistenciales.

Existen muchas guías clínicas para el tratamiento del paciente suicida en hospital general (497) pero, sin embargo la calidad de la evaluación y manejo de estos pacientes suele ser a menudo deficiente (884). Un aspecto fundamental en la atención inicial del paciente suicida es la precocidad en la aplicación de ciertas medidas (885) como la clarificación del carácter accidental o intencionado, valoración psiquiátrica precoz, seguimiento, instrucción del personal sanitario, medidas de contención, etc. (886), encaminadas sobre todo a la prevención de un nuevo intento (887). Así, una vez descartado el riesgo vital, lo más importante es realizar una correcta valoración psicopatológica y a continuación tomar las medidas pertinentes para evitar que los pacientes se auto-lesionen de nuevo (888).

Según estos criterios, la Unidad de Suicidología pretendió mejorar la atención a estos pacientes, aumentando la calidad y cantidad de información recogida (884), sin que el tiempo empleado en dicha evaluación fuera significativamente superior al habitualmente invertido en la asistencia de urgencias. Para minimizar las posibles molestias de la extracción de sangre se aprovecharon vías venosas periféricas ya existentes o las muestras se obtuvieron al mismo tiempo que las otras analíticas solicitadas en el servicio de urgencias.

En el caso de los controles también se aseguró que la evaluación, más breve que la de los casos, no interferiría con el proceso de donación ni supusiera una estancia en el hospital muy superior a la que se aconsejaba permanecieran en el hospital tras la extracción de sangre.

6.3.4 Confidencialidad.

Los protocolos y la base de datos fueron manipulados exclusivamente por los médicos y psicólogos que participaron en este estudio. Los casos y los

controles se identificaron con un código, para no usar los nombres de los sujetos en los procedimientos estadísticos y en las muestras enviadas al laboratorio. Los datos se almacenaron en un archivo informático protegido con un código de seguridad al que sólo tuvieron acceso los investigadores del estudio. Los participantes en el estudio podían solicitar un informe con los resultados de los análisis de sangre llevados a cabo.

6.4 Diseño de la investigación.

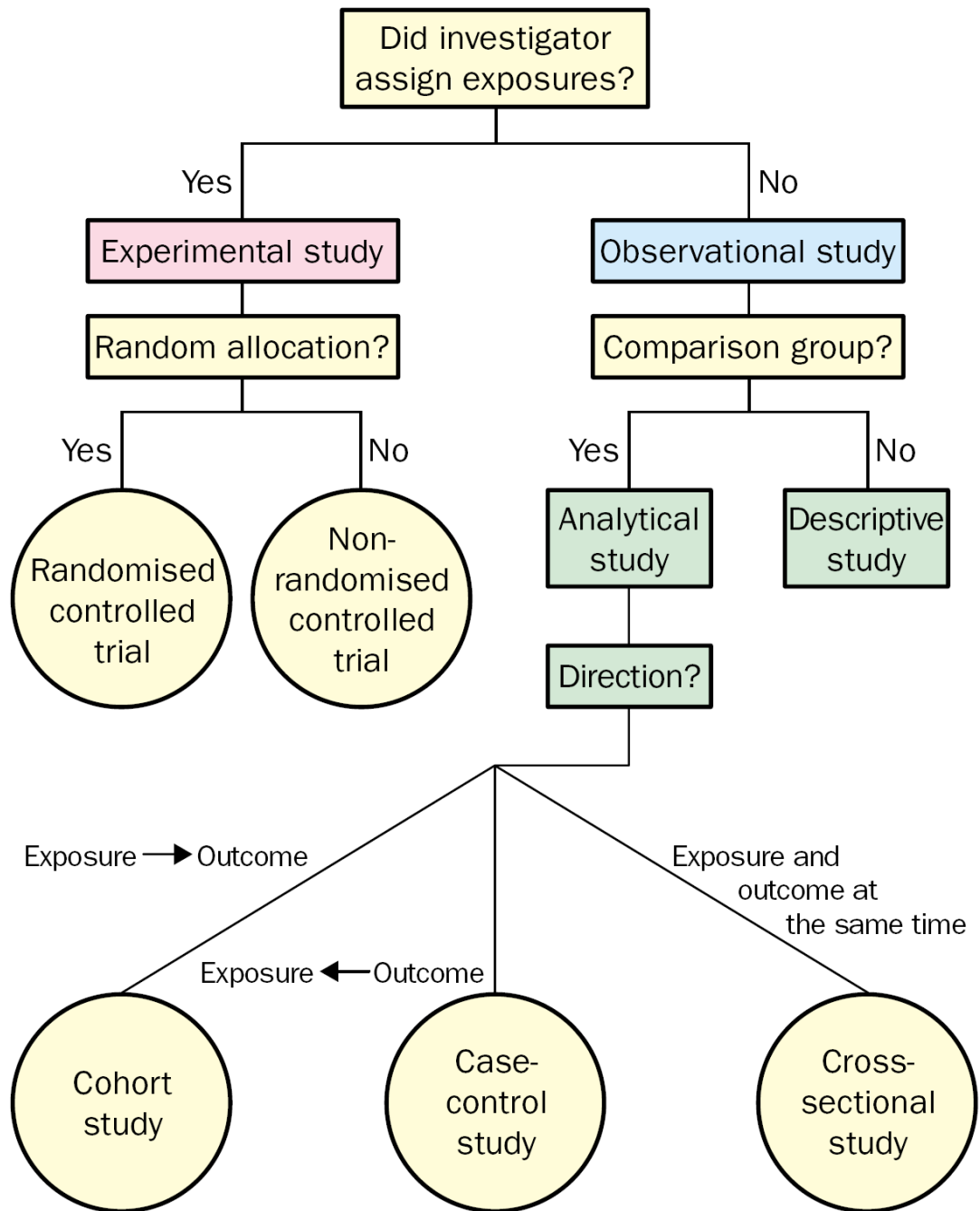
6.4.1 Descripción del diseño.

Los diseños de los estudios de investigación se clasifican según tres aspectos (889;890)(verilustración 32):

- a) Direccionalidad: orden en el que la exposición y el resultado son investigados.
 - Prospectivos (seguimiento): cohortes.
 - Retrospectivos: Casos-control.
 - Simultáneos: cortes transversales.
- b) Selección de la muestra: criterio de selección de la muestra:
 - Exposición.
 - Resultado.
 - Otros.
- c) Temporalidad: relación entre el momento del estudio y el momento de la exposición y resultado.
 - Históricos.
 - Concurrentes.
 - Mixtos.

De acuerdo con esta clasificación, la presente investigación puede describirse como un estudio observacional analítico de casos-controles de direccionalidad simultánea y temporalidad concurrente (889;890).

Ilustración 32. Taxonomía de los estudios (890)



6.5 Desarrollo de las entrevistas

La valoración psiquiátrica se realizaba tras el alta médico-quirúrgica de los pacientes o al ingreso, si éste era preciso por las consecuencias físicas de la conducta. Al término de la misma se procedía a administrar los instrumentos propios de este estudio. Este proceso se realizaba en el cuarto de urgencias de Psiquiatría, tratando de respetar en todo momento la intimidad del paciente, o

en la habitación donde estuviese ingresado. Se permitía la presencia de acompañantes a petición del paciente si se estimaba que iban a contribuir a su bienestar.

En todo momento fue prioritaria la atención, evitando que la investigación condicionase la actuación ulterior y enturbiara la relación médico-paciente, elemento fundamental en el trabajo con estos pacientes. Se procuró que los instrumentos empleados no demorasen la intervención en la urgencia y sirvieran de apoyo a la entrevista psiquiátrica. En algunos aspectos se prefirió sustituir preguntas muy específicas por otras más abiertas, a pesar del riesgo de perder información, y también se trató de no repreguntar conceptos análogos que se registraban en varias escalas. La aplicación de los instrumentos empleados en el estudio (apéndice I) no demoraba más de 25 minutos la actuación sobre los pacientes.

6.6 Instrumentos de valoración de la conducta suicida

Los instrumentos utilizados tenían dos finalidades; por un lado ayudar en la recogida de información haciéndolo de una forma sistematizada, ágil, sin duplicaciones y cómoda y por otro ayudar en la valoración del riesgo suicida del paciente.

A la hora del diseño del instrumento y elección de las escalas auxiliares se tuvo en cuenta la información que de forma sistemática debe conocerse para una correcta valoración del intento de suicidio. En primer lugar los rasgos sociodemográficos aportan mucha información sobre el riesgo. Posteriormente se debe individualizar la evaluación, considerando antecedentes personales somáticos y psíquicos, el entorno personal y familiar actual, ambiente laboral, situación económica, estado de salud y psicopatología actual (síntomatología depresiva, ideas de referencia, etc.) (888; 891; 892; 893; 497).

Dentro de la evaluación del acto suicida es fundamental valorar el grado de puesta en acción de la ideación. Se debe comprobar la presencia de un plan suicida, con especial atención a los pasos que ya se han tomado para llevarlo a cabo, su potencial letalidad y la disponibilidad de medios. Es importante conocer si el paciente ha realizado alguna acción específica para preparar su muerte, como hacer testamento o regalar objetos valiosos.

Hay que obtener información sobre los antecedentes personales y familiares de intentos previos de suicidio. Los últimos datos que se deben considerar, absolutamente determinantes en la actitud posterior, son la reacción del sujeto y su entorno ante la conducta suicida, la capacidad para controlar su comportamiento y para buscar ayuda, así como los recursos familiares para soportar su situación.

6.6.1 Entrevista semiestructurada

A diferencia de la historia clínica tradicional o no estructurada, la recogida de datos siguiendo protocolos de historia clínica estructurados permite no sólo el uso clínico de la misma sino también su empleo para fines de investigación, manteniendo los criterios de fiabilidad y validez adecuados. Así, la recogida de información se lleva a cabo de forma objetiva siguiendo unos cánones estandarizados y codificados que permiten luego la incorporación de la información en forma de variables asumibles por el ordenador (183).

En el presente estudio se llevó a cabo una entrevista semi-estructurada puesto que algunas variables cualitativas, difíciles de sistematizar, no se codificaron en forma de escalas nominales/ordinales *a priori* y se evaluaron de una manera abierta para, posteriormente, adecuarlas a sistemas de categorización preexistentes. De esta forma no se perdía información, se evitaba inducir respuestas, se agilizaba al máximo la entrevista y se permitía un mejor abordaje del enfermo, como suele ser aconsejable en la entrevista de pacientes con riesgo de suicidio (497;888;891-893). Esta técnica de recogida de datos (método contextual) ha sido usada en otros estudios sobre tentativas de suicidio (894).

6.6.1.1.1 Datos sociodemográficos

Las variables recogidas en este epígrafe fueron: fecha de nacimiento, estado civil, número de hijos, convivencia, procedencia, nivel educativo, profesión, situación laboral y orientación sexual. Todas fueron categorizadas según lo expuesto en el apéndice I.

6.6.1.1.2 Historia médico-quirúrgica del paciente y sus familiares

Se incluyeron los antecedentes de enfermedades somáticas y mentales que fueron codificados de acuerdo con la CIE-9 CM y CIE10 (Tabla 16 y 17) (OMS 1988, 1992).

Tabla 31. Clasificación de enfermedades CIE-9-MC.

[001-139]	Enfermedades infecciosas y parasitarias [001-139]
[140-239]	Neoplasias
[240-279]	Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, y trastornos de la
[280-289]	inmunidad
[320-389]	Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos
[390-459]	Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos sensoriales
[460-519]	Enfermedades del sistema circulatorio
[520-579]	Enfermedades del sistema respiratorio
[580-629]	Enfermedades del sistema digestivo
[630-676]	Enfermedades del sistema genitourinario
[680-709]	Complicaciones de embarazo, parto y puerperio
[710-739]	Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo
[740-759]	Enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conjuntivo
[760-779]	Anomalías congénitas
[780-799]	Algunos trastornos originados en el periodo perinatal
[800-999]	Síntomas, signos y trastornos definidos como enfermedad Traumatismos y envenenamientos

Tabla 32. Clasificación de enfermedades mentales CIE-10.

F00-F09	Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos
F10-F19	T. m. y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicotropas
F20-F29	Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastorno de ideas delirantes
F30-F39	Trastornos del humor (afectivos)
F40-F49	T. neuróticos secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos
F50-F59	T. comportam. asociados a disfunciones fisiológicas y factores somáticos
F60-F69	Trastorno de la personalidad y del comportamiento del adulto
F70-F79	Retraso mental
F80-F89	Trastornos del desarrollo psicológico
F90-F98	T. comportam. y emociones de comienzo en infancia y adolescencia
F99	Trastorno mental sin especificar

El diagnóstico de las enfermedades mentales, al tratarse de una actuación en urgencias, sólo se hizo de forma sindrómica. De esta manera se conseguía aumentar la validez a costa de la precisión y facilitar el análisis estadístico al simplificar el número de categorías. Se permitía registrar tantos diagnósticos

como fuese necesario, si bien ningún paciente presentaba una comorbilidad mayor de 3 diagnósticos, incluyendo trastornos de personalidad.

Los tratamientos farmacológicos que el paciente tomaba en el momento de realizar el intento se recogieron de forma abierta y posteriormente fueron codificados de acuerdo al índice del tratado “*Martindale. The Extra Pharmacopoeia*” (Reynolds, 1989). Los psicofármacos se excluyeron de esta clasificación siguiendo la propuesta de Azanza (1997); así, los grupos de psicofármacos señalados con asterisco en la tabla 18 se clasifican según la tabla 19.

Tabla 33. Clasificación de fármacos según el índice de “*Martindale. The Extra Pharmacopoeia*” (Reynolds, 1989).

Analgésicos, AINE	Antitiroideos	Antiparkinsonianos	Miorelajantes
Antihelmínticos	Antivirales	dopaminérgicos	Surfactante
Antiarrítmicos	Ansiolíticos, hipnóticos y	Electrolitos	Aportes nutricionales y
Antibacterianos	neurolépticos (*)	Enzimas	vitaminas
Anticoagulantes	Astringentes	Ergotamínicos	Analgésicos opioides (*)
Antidepresivos (*)	Betabloqueantes	Aceites esenciales	Parasimpaticomiméticos
Antidiabéticos	Hemoderivados sustitutos	Gases	Calcitonina y fosfonatos
Antiepilépticos (*)	Inotrópicos cardíacos	Agentes gastrointestinales	Prostaglandinas
Antifúngicos	Quelantes, antídotos	Anestésicos generales	Hormonas sexuales
Antigotosos	Colorantes	Hemostásicos	Cromoglicato sódico y
Antihistamínicos	Medios de contraste	Horm. hipotálamicas e	antialérgicos
Antihipertensivos	Corticoesteroides	hipofisarias	Estimulantes y
Antimaláricos	Antitusígenos, mucolíticos	Agentes inmunológicos	anorexígenos (*)
Antimuscarínicos	Agentes dermatológicos	Iodo y derivados	Simpaticomiméticos
Antifúngicos	Agentes diagnósticos	Hierro y derivados	Agentes tiroideos
Antineoplásicos	Desinfectantes	Hipolipemiantes	Vasodilatadores
Antiprotozoos	Diuréticos	Anestésicos locales	Xantinas

Tabla 34. Clasificación de fármacos del Sistema Nervioso Central (Azanza, 1997).

Ansiolíticos
Antagonistas de las benzodiazepinas
Hipnóticos y sedantes
Antidepresivos
Antimaniacos
Antipsicóticos
Opióides
Sustancias de abuso
Psicoestimulantes
Deshabitación
Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer
Fármacos antiepilépticos
Farmacología de movimientos anormales
Antiespasmódicos
Antimigrañosos
Otros

Se preguntó por el número de ingresos médicos, quirúrgicos y psiquiátricos, así como sobre la frecuencia de utilización de los recursos asistenciales sanitarios ambulatorios y dispositivos de urgencias.

Dada la importancia del abuso de sustancias en la psicopatología del suicidio, se incluyó también una breve valoración a este respecto en la que se detallaba el tipo de sustancia, los años de consumo y la cantidad, aunque para el análisis sólo se tuvo en cuenta el abuso de sustancias actual. También se preguntó a los individuos acerca de los antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica y médica, haciendo especial hincapié en las patologías actuales.

6.6.1.1.3 Escala de evaluación de la actividad global (EEAG, GAS)

El nivel general de actividad del sujeto se valoró usando la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG, del inglés “*Global Assessment Scale*”, GAS) (895) (ver Tabla 35), propuesta por el DSM-IV (896) para la valoración del eje V (actividad global). Para ello se usa una puntuación de 0 a 100, en tramos de 10 puntos con relación a la actividad psicosocial, social y laboral. Esta valoración excluye las alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas o ambientales.

Esta escala se aplicó según la actividad global previa al intento de suicidio. No se considera el momento del intento porque este también está recogido por la escala con el valor mínimo, y se invalidaría su uso en este estudio.

Tabla 35. Escala para la Evaluación de la Actividad Global (EEAG- Eje V).

100-91	Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas. Sin síntomas.
90-81	Síntomas ausentes o mínimos, buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos.
80-71	Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales; sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar.
70-61	Algunos síntomas leves o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar, pero en general funciona bastante bien, tiene buenas relaciones interpersonales.
60-51	Síntomas moderados o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar.
50-41	Síntomas graves o cualquier alteración grave de la actividad social, laboral o escolar.
40-31	Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación o alteración importante en varias áreas, como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo.
30-21	La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o alucinaciones, o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas.
20-11	Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima o alteración importante de la comunicación.
10-1	Peligro persistente de lesiones graves a otros o a sí mismo o incapacidad persistente para mantener una higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.
0	Información inadecuada.

6.6.2 Valoración de la conducta suicida

Para la evaluación del paciente que ha hecho un intento de suicidio hay que tener en cuenta no solo los factores sociodemográficos, sino también la actitud del paciente ante lo sucedido, sus expectativas de futuro, la existencia de un trastorno psiquiátrico y los antecedentes de tentativas previas (897). Para la exploración de la conducta suicida se utilizaron dos tipos de instrumentos. Por un lado se elaboró una entrevista semiestructurada de acuerdo con los aspectos que diversos autores consideran como fundamentales (497;888;891-

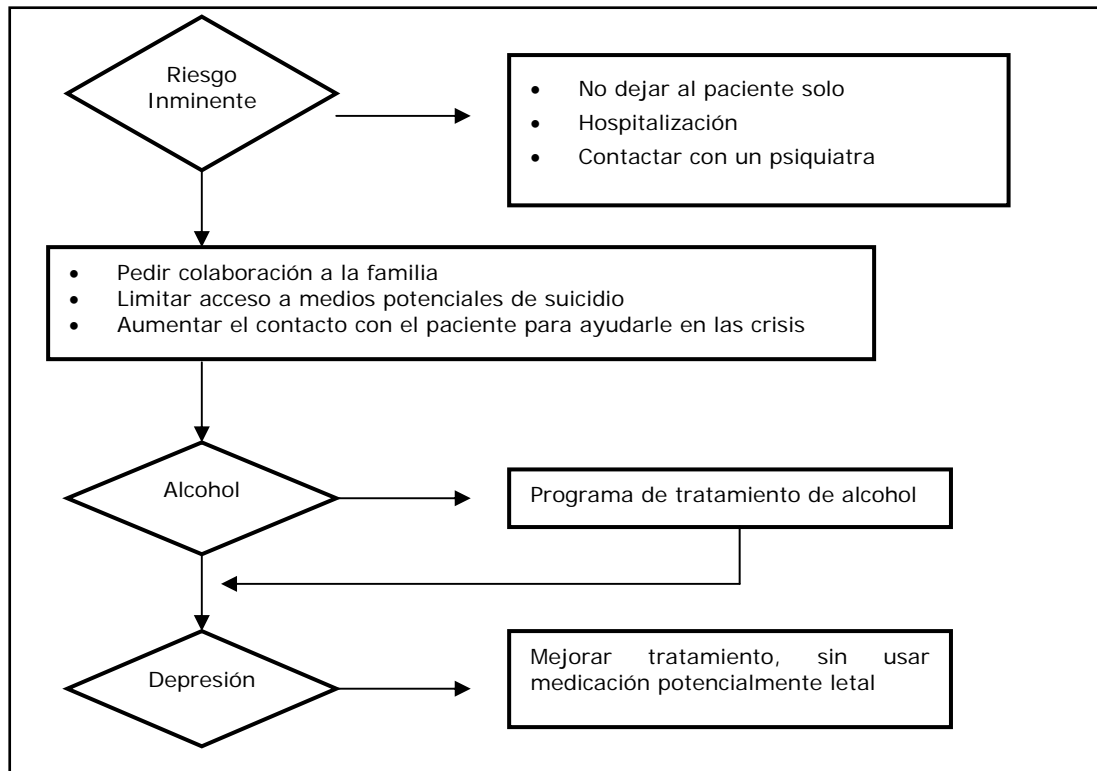
893) en la evaluación clínica del intento de suicidio, y por otro se aplicaron escalas de valoración y predicción de riesgo suicida.

El presente estudio también se ha ajustado al método de evaluación de Hirschfeld *et al* (497) para la toma de decisiones de los intentos de suicidio, definiendo intento como acto de autolesión o autoenvenenamiento que intenta o aparentemente intenta causar la muerte (Tabla 36).

Tabla 36. Algoritmo para valorar el riesgo de suicido (497).

Aspecto a valorar	Preguntas
Factores sociodemográficos	Hombres, tercera edad, solteros, blancos, viven solos
Estresantes	Salud, situación económica, laboral, legal, familiar y relación de pareja
Depresión, ansiedad o agitación	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración, sueño, apetito, astenia, tristeza, anhedonia, desinterés, autoestima, inquietud • Ansiedad, angustia, agitación, nerviosismo
Abuso de alcohol (CAGE) y drogas	<ul style="list-style-type: none"> • Sensación de que alguna vez tenía que dejar de beber • Críticas de los demás por lo que beben • Sentimientos de culpa por haber bebido • Lo primero que hace por la mañana es beber
Riesgo de suicidio	<ul style="list-style-type: none"> • Ideas de suicidio (pregunta de corte) • Grado de las ideas • Planes • Ensayos preliminares • Impulsividad • Puede resistir los impulsos • Voces que le inducen al suicidio • Intentos previos • Antecedentes familiares

Ilustración 33. Algoritmo para manejar la conducta suicida (Hirschfeld *et al*, 1997).



Entrevista semiestructurada para la valoración del suicidio

Es fundamental recoger las características de la conducta suicida para evaluar los factores de riesgo inminente:

- **Antecedentes personales y familiares de conducta suicida:** es uno de los mejores predictores de riesgo de repetición de la conducta (898).
- **Características de la tentativa:** en nuestro medio el método utilizado con mayor frecuencia son las intoxicaciones medicamentosas en ambos sexos. La elección del método suicida está influida por aspectos personales, sociodemográficos, culturales, accesibilidad, oportunidad, aceptación sociocultural y aspectos simbólicos (897). La repetición añade mayor riesgo letal porque, entre otras cosas aporta el aprendizaje de experiencias anteriores (899).
- **Condiciones de realización:** Indican un mayor riesgo los indicios de premeditación (como notas de despedida, testamentos), la ausencia de previsión de salvamento, la existencia de interrupciones, así como las

precauciones adoptadas para evitar ser rescatado (buscar la hora en que se está solo, alejarse) (900).

- **Desencadenantes:** si no se identifica un estresante inmediato se considera índice de mayor riesgo porque no supone una conducta reactiva a conflictos en el área afectiva, laboral, económica o de salud (899). En este sentido, se investigó la naturaleza psicopatológica de las ideas suicidas así como la existencia de pulsiones. También se interrogó de forma abierta acerca de la motivación para el intento. Holden *et al* (901) investigaron la importancia de evaluar las motivaciones que los pacientes en crisis refieren como móviles fundamentales de la conducta suicida. Reconocieron así dos tipos de motivos: razones extrapunitivas/manipulativas y motivaciones/perturbaciones internas. Sólo las segundas se relacionaron de forma significativa en su análisis con el deseo de morir, los preparativos y precauciones adoptados para favorecer el éxito de la conducta suicida y la valoración clínica del riesgo suicida. Los autores concluyeron que la valoración de las razones internas en un intento de suicidio son muy importantes para la evaluación clínica del suicidio.
- **Gravedad somática (letalidad):** en general los pacientes que se intentan suicidar con intoxicación desconocen la letalidad del procedimiento empleado y por tanto su gravedad no es útil como predictor de riesgo (325).
Se puede clasificar la gravedad médica del intento en muy grave (fracturas múltiples, alteración del nivel de conciencia que precisa atención en unidad de cuidados intensivos), grave (precisa hospitalización) y leve (las lesiones no precisan ingreso en unidad médico- quirúrgica) (902).
- **Intencionalidad letal:** es la expectativa del desenlace mortal de la conducta y se debe explorar sobre los deseos de muerte y la reacción ante el no haberse consumado el intento (901). Para prever un reintento se debe explorar si existe crítica acerca de la tentativa, la intención de repetir, las convicciones religiosas y la existencia de soportes sociales y familiares.

- **Orientación futura:** perspectivas y planes del paciente a corto plazo. Al terminar la valoración del intento se registraron las variables implicadas en la decisión terapéutica a tomar (ingreso, alta a su domicilio, tratamiento ambulatorio, etc.). Los pacientes se orientaron teniendo en cuenta la valoración de la persistencia del riesgo suicida y la existencia y calidad de los apoyos externos (familia, amigos, etc.).

6.7 *Análisis estadístico*

6.7.1 **Proceso de datos**

Se construyó una base de datos que se analizó con el programa estadístico SPSS v 13.0. Los datos fueron introducidos por un solo operador y se verificaron, tras aplicar el subprograma *examine* del SPSS, con la supervisión del entrevistador que había valorado al paciente en el que se habían encontrado los errores de transcripción. Para cálculos suplementarios como los intervalos de confianza se usó el programa *Power And Precision* (<http://www.PowerAndPrecision.com>, 1998).

Únicamente tuvieron acceso a la base de datos los investigadores, con el fin de garantizar la confidencialidad.

6.7.2 **Hipótesis y métodos estadísticos empleados**

Los métodos estadísticos empleados son expuestos a continuación, de forma que los univariantes, que sirven para contrastar las hipótesis de que ciertas variables individuales clínicas, sociodemográficas y biológicas determinan la presencia familiar de conducta suicida, sirven para construir a posteriori con la información recogida los modelos multivariantes.

- Análisis univariantes
 - Tablas de contingencia y calculando su significación mediante las pruebas de Chi-cuadrado y de Fischer.
- Análisis multivariante
 - Se realizaron tres análisis de regresión logística con el método de eliminación progresiva (como criterio de ajuste del modelo se usó la razón de verosimilitud) considerando como variable dependientes la existencia o no de antecedentes familiares de intento de suicidio, fallecimiento por suicidio o conducta suicida y como variables independientes aquellas para las que las pruebas estadísticas univariantes eran significativas. Esta técnica crea un modelo probabilístico que permite estimar el riesgo (mediante *odds ratio* que proporciona el modelo) que comportan los distintos valores de variables independientes sobre una variable dependiente dicotómica (existencia o no de coste elevado). En

nuestro caso el uso de esta técnica identifica los factores que pueden estar asociados a la heredabilidad de la conducta suicida, y por tanto pueden servir de guía a la hora de definir un endofenotipo de la conducta suicida.

6.8 Minería de datos

La minería de datos proporciona un nuevo sistema para el manejo de grandes bases de datos, gracias a un campo situado entre la estadística, la tecnología de bases de datos, los patrones de reconocimiento, el aprendizaje de las máquinas, la visualización de datos y los sistemas expertos (903). Las bases de datos se organizan de forma que puedan ser fácilmente consultadas, actualizadas o utilizadas para extraer información. Un *manager* de bases de datos permite realizar estas funciones, con pequeñas bases pero sobre todo con enormes cantidades de datos, difíciles de manejar con otros métodos. La minería de datos no necesita ningún número determinado de variables ni estima que éstas se comporten de una manera concreta mediante funciones de distribución. Así mismo combina gran cantidad de técnicas y métodos, y aplica sus algoritmos, directamente sobre los datos lo que aporta un manejo y procesamiento de información más eficiente. Se aplican así algoritmos o razonamientos que, originalmente no fueron diseñados para ese tipo de datos aunque se tiende a modificar la aplicación de forma que la terminología y el campo de trabajo se adecuen a la nueva aplicación.

La minería de datos apenas se ha usado en la psiquiatría. Es también conocida como “aprendizaje automático”, “aprendizaje máquina” (*machine learning*) o “descubrimiento de conocimiento en las bases de datos”, lo que hace referencia a la capacidad de los ordenadores de generar conocimiento a partir del manejo de las grandes bases de datos. Muchas industrias, sin embargo que aparecen en la vida cotidiana utilizan estas técnicas, empresas de marketing, viajes, banca, telecomunicaciones.... La necesidad de su uso surge a partir de un intento de extraer la mayor cantidad de información de inmensas bases de datos, buscando patrones y caminos. Así se reduce la complejidad y se extrae la máxima información de los datos. La definición del término, acuñado en los 90 por ingenieros informáticos sería “métodos algorítmicos orientados a bases de datos que buscan patrones y estructuras en los datos que no se habían

sospechado antes” o “la ciencia de buscar en grandes almacenes de datos patrones y estructuras interesantes”. La minería de datos es ecléctica y recoge ideas y métodos de otras muchas ciencias. En la clínica los principales campos de aplicación serían las bases de datos de pacientes y la literatura médica. Se han utilizado para localizar el principio de epidemias, que los médicos generales aún no eran capaces de detectar o predecir pacientes de mayor riesgo y que necesitan más cuidados.

Aunque la minería de datos está basada en sólidos principios estadísticos, es distinta a la estadística tradicional. No enfatiza en inferencias y estimaciones sino que su objetivo principal es la búsqueda de clasificaciones y descubrimiento de nuevos conocimientos. Frecuentemente se realiza de forma retrospectiva y no implica datos observacionales así que no precisa de diseños experimentales. El análisis de los datos desde profesionales que desconocen los criterios clínicos y los resultados esperables, así como la intervención de las máquinas, ayudan en la fiabilidad de los datos y evitan sesgos del investigador. La diferencia marcada por la estadística tradicional, entre las técnicas de probar hipótesis y las que generan hipótesis, permiten clasificar la minería como una forma de generar hipótesis mediante la exploración de los datos pero también crea conocimiento a través de la exploración, lo que supone una innovación y una novedosa interpretación de los datos científicos.

Entre las ventajas que aporta la minería de datos, cabe señalar una reducción en tiempo y esfuerzo para el usuario final, la capacidad para el análisis de multitud de áreas a la vez, la disminución de la importancia de un posible error humano, los datos se presentan en el formato correcto y la posibilidad de acceder a ellos en cualquier momento y desde cualquier lugar.

En cuanto a las estrategias de la minería de datos consisten en “aprender de los datos”. Los objetivos perseguidos mediante este modelo son la predicción del comportamiento de los datos, la clasificación, la exploración y estudios de afinidad.

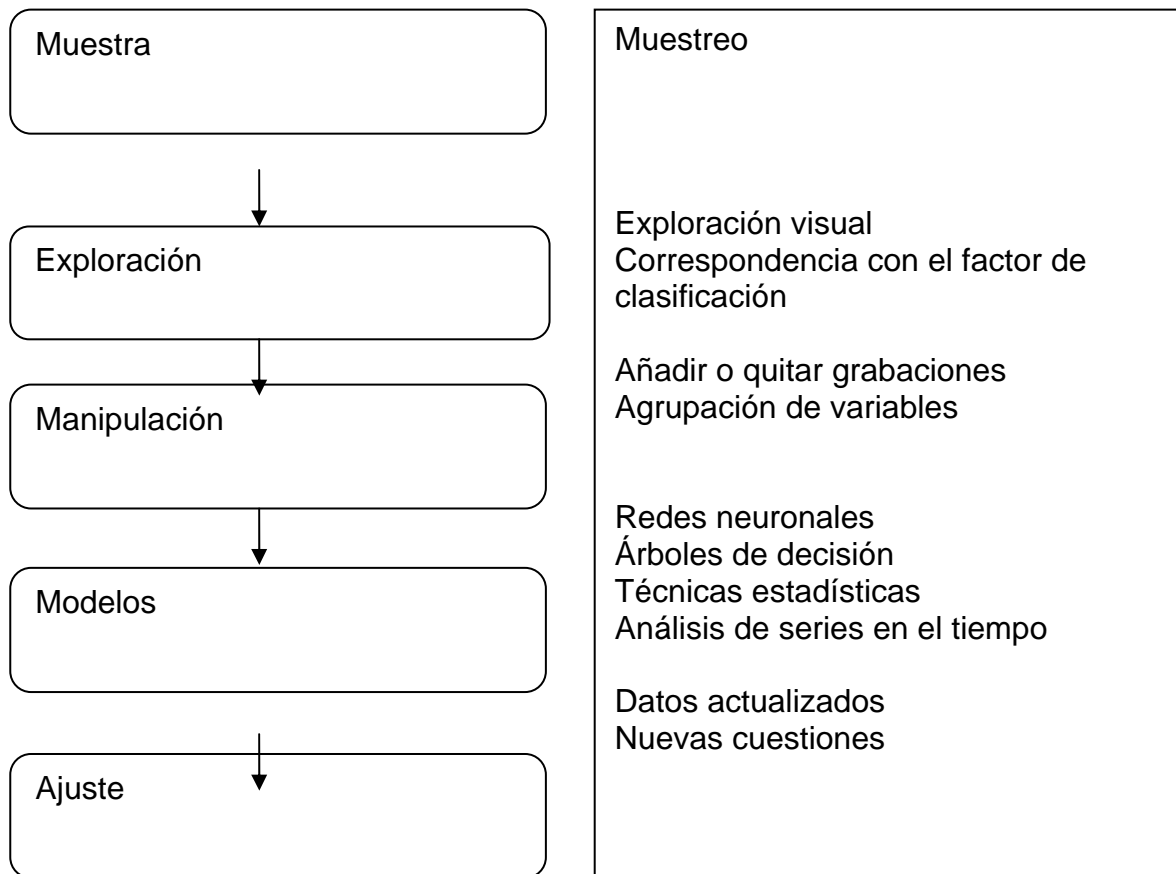
Los algoritmos de predicción determinan reglas o modelos para predecir valores discretos en una serie de datos, y los de clasificación predicen qué datos se comportan de distinta manera respecto a ciertos indicadores. La afinidad predice qué eventos es probable que ocurran en relación con otros, es

decir predicen resultados y/o descubren relaciones entre los datos. Un resumen de estos conceptos se plasma en la Tabla 37.

Tabla 37. Objetivos modelados y técnicas de minería de datos (903)

Objetivo	Supervisado	No supervisado
Predicción	Regresión logística Redes neuronales Árboles de decisión Razonamiento basado en la memoria Máquinas de soporte vectorial	No factible
Clasificación	Árboles de decisión Redes neuronales Análisis discriminante Ensamblados (<i>bagging and boosting</i>) Clasificadores Naïve Bayes	<i>Clustering</i> <i>Kohonen networks o mapas autoorganizadores</i>
Exploración	Árboles de decisión	<i>Clustering</i> Principales componentes
Afinidad		<i>Link analysis</i> Asociaciones Secuencias Análisis factorial

El proceso mediante el cual funciona la minería de datos puede ser entendido como un conjunto de herramientas que se aplican según el acrónimo inglés SEMMA (*sample, explore, modify, model and assess*), es decir, muestra, exploración, modificación, creación de modelos y asesoramiento. Estos cinco escalones consisten en dibujar una muestra estadísticamente significativa de los datos, aplicarle técnicas de exploración, estadísticas y de visualización, maniobras de modificación o manipulación para seleccionar o transformar las variables más significativas y predictivas, modelar estas variables para la predicción de resultados y confirmar, por último, el ajuste del modelo. El proceso se puede repetir las veces que sea necesario. El fin último de la minería de datos es generalizar los resultados obtenidos.

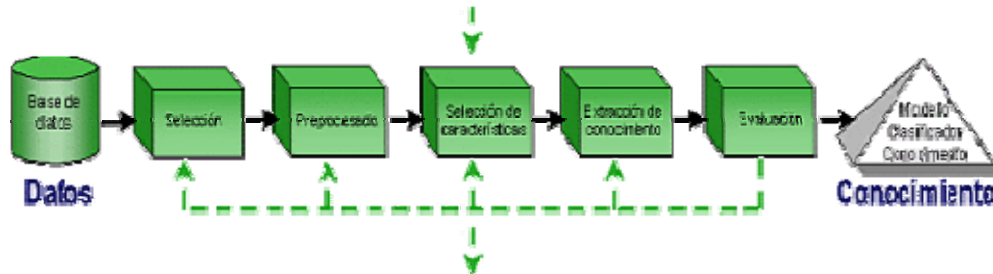
Ilustración 34.El proceso de minería de datos SEMMA


Las aplicaciones de estas técnicas en datos referentes a la salud han sido el control de infecciones nosocomiales, identificar factores de riesgo, etc.

Las técnicas tradicionales dejan aún muchas preguntas sin respuesta en la toma de decisiones clínicas complejas. Así un reciente artículo aplica las técnicas minería de datos para explorar las decisiones tomadas en urgencias en pacientes con intentos de suicidio. Estudiando ciertas variables que los psiquiatras tenían en cuenta a la hora de valorar a los pacientes se observó como con la estadística tradicional se lograba clasificar bien a un 72-88% de los pacientes frente a un 99% que se clasificaba con las nuevas técnicas. Así estos nuevos procedimientos estadísticos se proponen como herramientas potenciales para la creación de guías clínicas de actuación. Estas guías son difíciles de elaborar por la diferencia entre las condiciones en las que se realizan los estudios clínicos frente a las condiciones de trabajo reales en la

clínica cotidiana, la complejidad de las decisiones, difícilmente estudiables con datos objetivos de la estadística tradicional.

Ilustración 35. Proceso en la minería de datos



6.9 Selección de características

La selección de características pretende definir aquellas variables que tienen mayor capacidad de discriminación, que son más relevantes para separar las muestras según otra variable que se establece como clase.

En nuestro caso se utilizarán métodos tipo **filter** que son aquellos que usan algún criterio de discriminación para ordenar las variables por su relevancia, sin usar información sobre la precisión obtenida en la clasificación de la variable que se usa como clase (típicamente se busca la máxima separación entre clases). Son métodos *filter* el Discriminante de Fisher, Test de Kolmogorov-Smirnoff, Discriminante basado en Información Mutua y *Recursive Feature Extraction (RFE)*.

6.9.1 Discriminante de Fisher

El discriminante de Fisher es un mecanismo de *ranking* que se basa en criterios de separación lineales. Sean μ_0 y μ_1 la media correspondiente a los subconjuntos de muestras de las clases 0 y 1. Sean igualmente σ_0^2 y σ_1^2 sus respectivas varianzas. El valor del discriminante de Fisher para la variable i viene dada por:

$$\rho(i) = \frac{(\mu_1 - \mu_0)^2}{\sigma_1^2 + \sigma_0^2} \quad (1)$$

Este discriminante mide la distancia entre las medias, ponderada por las varianzas (cuanto mayores son éstas, menos relevante es la distancia entre las medias, dado que hay un mayor solapamiento). El hecho de que el numerador

esté al cuadrado se debe a que se busca un indicador que sea invariante al escalado, dado que se realiza una normalización en varianza a los datos como parte del preprocesado.

6.9.2 Test de Kolmogorov-Smirnoff

Este discriminante se basa en la mayor distancia que se encuentra entre las funciones de distribución (que no de densidad de probabilidad) de todos los datos y de una de las clases.

$$KS(i) = \sqrt{L} \sup(\hat{P}\{X \leq x_i\} - \hat{P}\{X \leq x_i, y = 1\}) \quad (2)$$

6.9.2.1 Discriminante basado en Información Mutua

Una interesante forma de ordenar las variable por relevancia es medir la Información Mutua (IM) entre cada una de las variables y la clase a la que pertenece. La IM es, de acuerdo con la Teoría de la Información, una forma natural de medir el grado de conocimiento que se tiene de una variable a partir de otra. La IM entre la variable x_i e y se denota por $I(x_i, y)$ y viene dada por:

$$\begin{aligned} I(x_i, y) &= H(x_i) - H(x_i|y) = H(y) - H(y|x_i) \\ I(x_i, y) &= h(x_i) - h(x_i|y) = h(y) - h(y|x_i) \end{aligned} \quad (3,4)$$

donde $H(\cdot)$ representa la *entropía* y $h(\cdot)$ la entropía diferencial. La diferencia radica en que, en el segundo caso, se aplica a variables continuas. La expresión para una y otra vienen dadas por:

$$\begin{aligned} H(x) &= - \sum_{x \in \mathbb{X}} p_X(x) \log p_X(x) \\ h(x) &= - \int p(x) \log p(x) dx \end{aligned} \quad (5,6)$$

En el primer caso, $p_X(x)$ es una función de probabilidad discreta, por lo que el sumatorio se realiza sobre todos sus posibles valores, $|(\mathbb{X})|$. En el segundo, el sumatorio se transforma en una integral, en la que $p_X(x)$ representa la *función densidad de probabilidad* (fdp) de x . La entropía condicionada $H(x_i|y)$ que aparece en la Ec. Se expresa como:

$$\begin{aligned}
 H(x_i|y) &= \sum_{k=1}^{N_c} p(c_k) H(x_i|c_k) \\
 &= - \sum_k \sum_i p(x_i, c_k) \log p(x_i|c_k)
 \end{aligned}$$

(7,8)

siendo N_c el número de clases.

6.9.3 Recursive Feature Elimination, RFE

Este método de selección de características está íntimamente relacionado con las SVM . Su funcionamiento consiste en la eliminación iterativa de aquella variable que menos modifica una función objetivo. Su diferencia principal con la selección progresiva (forward selection) reside en que la función objetivo para RFE no es la probabilidad de error sino:

$$J_1(i) = (w_i)^2 \quad (3)$$

$$J_2(i) = \alpha^T K \alpha - \alpha^T K^{-i} \alpha \quad (4)$$

La primera medida $J_1(i)$ representa las magnitudes del vector w , que es el plano de separación entre las clases. En este caso, en cada iteración se eliminará aquella componente con menor amplitud.

La extensión de este concepto para SVMs no lineales, donde el hiperplano w no es computable se realiza mediante la función de coste $J_2(i)$. En este caso, en cada iteración se calcula el kernel K^{-i} , para lo cual se elimina la componente i del conjunto de muestras de entrenamiento.

6.10 Clasificación

La clasificación de los distintos problemas se efectuó mediante dos técnicas de aprendizaje máquina. La peculiaridad de estas técnicas consiste en establecer las fronteras de clasificación mediante el empleo de un subconjunto de los datos. Los datos que no han sido usados durante el entrenamiento miden la capacidad de generalización del clasificador, es decir, su probabilidad de error. Además de obtener las curvas de sensibilidad, especificidad y precisión, los

clasificadores se emplearon en los métodos de tipo *wrapper* que sí usan el resultado de la clasificación de la variable usada como criterio para escoger las variables más discriminativas. Son métodos *wrapper* Random Forest y la selección progresiva con máquinas de vectores soporte (SVM), que se explicará en detalle más adelante

6.10.1 Random Forest

El *Random Forest* asigna una importancia a cada variable que depende de lo útil que ésta sea para separar las clases usando decisiones binarias en clasificadores tipo árbol. Son clasificadores robustos que emplean muchos clasificadores débiles basados en árboles de decisión.

6.10.2 Selección Progresiva con SVM

La técnica conocida como *Forward Selection* consiste en, sucesivamente, ir aumentando el conjunto de características seleccionadas de una en una. El criterio para añadir en cada paso una variable al conjunto de componentes ya seleccionadas es el de la mayor mejora (o menor empeoramiento) en el resultado de clasificación. Son clasificadores no lineales que trazan una frontera que maximiza el margen entre las clases.

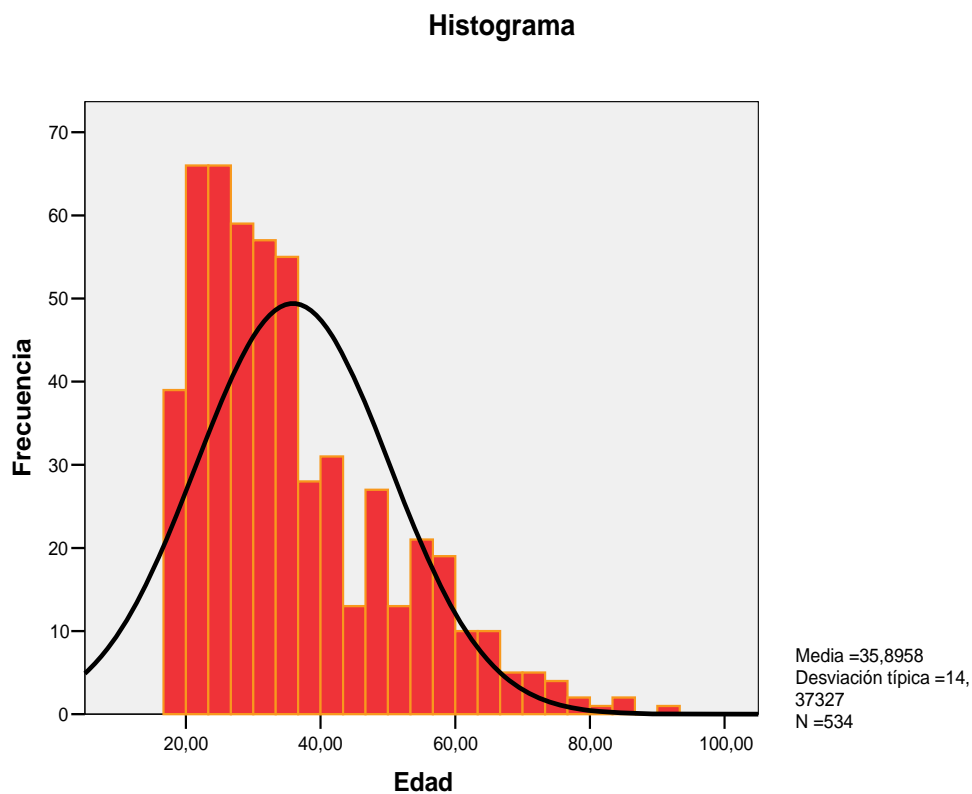
6.11 Muestra

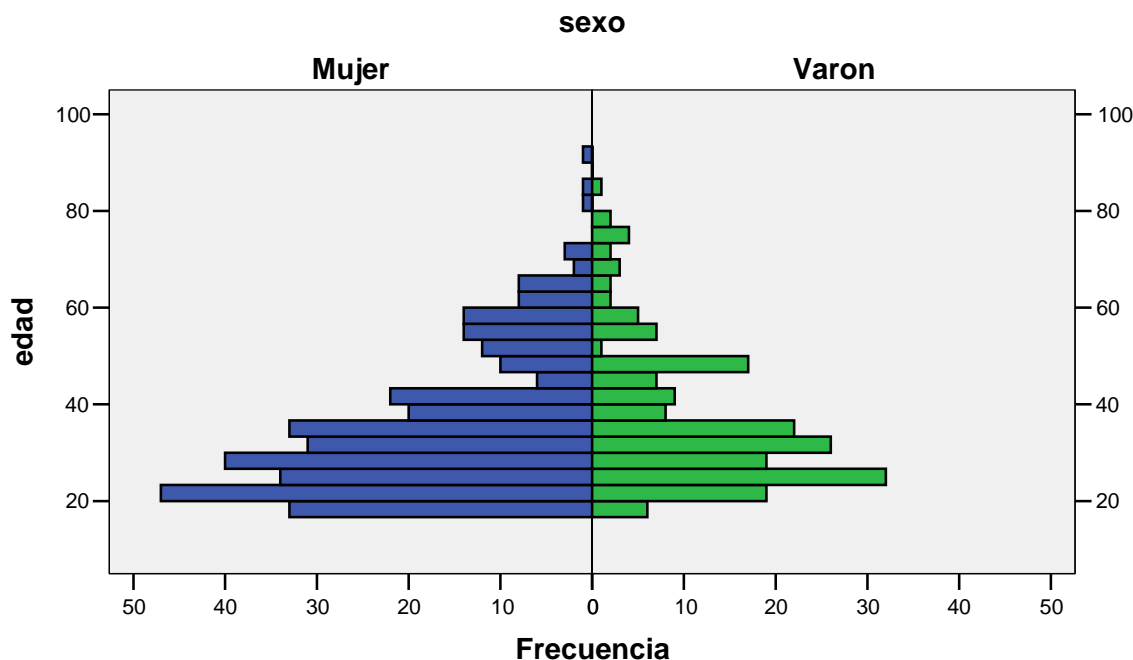
6.11.1 Descripción de la muestra

6.11.1.1.1 Datos sociodemográficos

En los 534 pacientes estudiados , la media de las edades en la muestra estudiada era de 35,4 años, el intervalo de confianza de la media al 95% oscilaba entre 36,6 y 32,19 con un rango de edades de 35,89 años (18-85 años) y una desviación estándar de 14,3.

Gráfica 1. Representación gráfica de la muestra por edades



Gráfica 2. Pirámide de población de la muestra.

La muestra estaba compuesta en su mayoría por mujeres (63,6%), frente a un 36,4% varones. Predominaban, respecto al estado civil los separados (67%) y los solteros (51,7%), sobre los casados (32%), y los viudos (21%). En cuanto a la convivencia 243 pacientes, el 45,1% vivía con su familia de origen, reflejando el estado civil y la edad de la mayoría de los pacientes. Un 44,2% convivía con la familia propia y un 1,9 % residían con sus hijos o con otros familiares en el 10% de los casos. Compartía casa con amigos un 4,1% de la muestra, mientras que el 1,5% vivía en una institución y el 0,2% no tenían domicilio.

El 46,3% de la muestra había cursado estudios primarios o eran analfabetos, un 32,1% tenían estudios secundarios y solo 94 pacientes (un 17,4% de la muestra) tenían estudios universitarios.

En cuanto a la profesión, el grupo más numeroso lo componían los empleados (42,1%), seguidos de amas de casa y estudiantes (18,4% y 18%

respectivamente). Por orden de frecuencia en el siguiente puesto se encontraban los obreros (9,5%) y por último los profesionales liberales (7,9%) y los funcionarios (2,6%). La mayoría estaban trabajando (50,1%) mientras que el 27,8% estaba en paro (5 cobraban el subsidio de desempleo) y 8,7% de baja laboral; un 6,3% cobraba una pensión por invalidez y el 4,8 % por jubilación.

Tabla 38. Datos sociodemográficos de la muestra.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Sexo	Mujer	343	63,6	63,6
	Varón	196	36,4	100,0
Estado civil	Soltero	278	51,7	51,7
	Casado	172	32,0	83,6
	Separado	67	12,5	96,1
	Viudo	21	3,9	
	NS/NC	1		
Convivencia	Familia de origen	243	45,1	45,5
	Familia propia	238	44,2	90,1
	Otros	53	9,8	99,8
	NS/NC	5	0,9	100,0
Nivel educativo	Analfabeto	18	3,3	3,5
	Primarios	232	43,0	48,4
	F.P.	62	11,5	60,3
	B.U.P	62	11,5	72,3
	C.O.U.	49	9,1	81,8
	Universitario	94	17,4	100,0
	NS/NC	22	4,1	
Profesión	Ama de casa	99	18,4	18,4
	Estudiante	97	18,0	36,4
	Empl. + Func.	241	44,7	81,1
	Prof. liberal	42	7,8	88,9
	Obrero	51	9,57	98,47
	NS/NC	9	1,1	100
Situación laboral	Paro	150	27,8	28,2
	Invalidez	34	6,3	29,1
	Baja	47	8,7	44,4
	Activa	270	50,1	95,1

6.11.1.1.2 Historia médico-quirúrgica del paciente

Un 36% de los pacientes (194) padecían algún tipo de patología somática. Las enfermedades más frecuentes resultaron ser, en esta muestra, las digestivas, cardiovasculares e infecciosas con frecuencias cercanas al 7,5% (ver Tabla 39).

Tabla 39. Antecedentes somáticos.

Variable	Categoría	N	%
Algún tipo de enfermedad	No	331	61,4 %
	Sí	194	36%
	NS/NC	14	2,6%
Enfermedades infecciosas	No	484	89,8
	Sí	41	7,6
Enfermedades neurológicas	No	501	92,9
	Sí	24	4,5
Enfermedades neoplásicas	No	520	96,5
	Sí	5	,9
Enfermedades endocrinológicas	No	520	96,5
	Sí	5	,9
Enfermedades hematológicas	No	519	96,3
	Sí	6	1,1
Enfermedades de los órganos de los sentidos	No	516	95,7
	Sí	9	1,7
Enfermedades cardiovasculares	No	484	89,8
	Sí	41	7,6
Enfermedades respiratorias	No	508	94,2
	Sí	17	3,2
Enfermedades digestivas	No	483	89,6
	Sí	42	7,8
Enfermedades genitourinarias	No	520	96,5
	Sí	5	,9
Enfermedades dermatológicas	No	514	95,4
	Sí	11	2,0
Enfermedades musculoesqueléticas	No	517	95,9
	Sí	8	1,5

En la muestra cerca de un 25% de los pacientes seguía tratamiento farmacológico para sus enfermedades somáticas (ver Tabla 40).

Tabla 40. Tratamientos somáticos.

Variable	Categoría	N	%
Tratamientos somáticos	No	311	57,7
	Sí	134	24,9
	NS/NC	94	17,4

En cuanto a los antecedentes psiquiátricos, prácticamente el 75% de la muestra había padecido algún trastorno mental (402 individuos de los 539), según se observa en la Tabla 41. Destacaban sobre los demás grupos, los antecedentes de trastornos afectivos, que aparecían en un 31,4%. En segundo lugar aparecieron antecedentes de trastornos de la personalidad (19,5%) y abuso de sustancias (19,3%). En tercer lugar aparecieron los trastornos psicóticos (7,6%), seguidos de los trastornos asociados a disfunciones fisiológicas y factores somáticos, que representaron los antecedentes en un 6,5% de la muestra. Los trastornos de ansiedad representaron un 5%. El resto de los antecedentes, apenas significativos en el suicidio (alrededor del 1%) lo constituía el grupo de trastornos orgánicos y retraso mental.

Tabla 41. Trastornos psiquiátricos previos.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Enfermedad psiquiátrica	No	137	25,4	25,4
	Sí	402	74,6	100
F00-F09. Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos	No	535	99,3	99,3
	Sí	4	0,7	100
F10-F19. Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicótropas	No	435	80,7	80,7
	Sí	104	19,3	100
F20-F29. Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastorno de ideas delirantes	No	498	92,4	92,4
	Sí	41	7,6	100
F30-F39. Trastornos del humor (afectivos)	No	370	68,6	68,6
	Sí	169	31,4	100
F40-F49. Trastornos neuróticos secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos	No	512	95	95
	Sí	27	5	100
F50-F59. Trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y factores somáticos	No	504	93,5	93,5
	Sí	35	6,5	100
F60-F69. Trastorno de la personalidad y del comportamiento del adulto	No	434	80,5	80,5
	Sí	105	19,5	100
F70-F79. Retraso mental	No	533	98,9	98,9
	Sí	6	1,1	100
F90-F98. T. comportam. y emociones de comienzo en infancia y adolescencia	No	538	99,8	99,8
	Sí	1	0,2	100

Si el 75% de la muestra tenía antecedentes de trastorno mental, un 70% estaba en tratamiento psiquiátrico en el momento del intento.

Respecto a los tratamientos psiquiátricos (ver Tabla 42) antes del intento el más frecuente eran las benzodiazepinas (53,4%), y en segundo lugar los antidepresivos (40,4%). Los neurolépticos se encuentran, en tercer lugar de frecuencia (16,8%).

Tabla 42. Tratamientos psiquiátricos actuales.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Tratamientos psiquiátricos	No	155	28,8	29,2
	Sí	375	69,6	100,0
	NS/NC			
Tratamiento farmacológicos	No	177	32,8	33,7
	Sí	349	64,7	100,0
	NS/NC	13	2,4	
Benzodiazepinas	No	238	44,2	45,2
	Sí	288	53,4	100
	NS/NC	13		
Antidepresivos	No	308	57,1	58,6
	Sí	218	40,4	100
	NS/NC	13		
Estabilizadores	No	510	94,6	97
	Sí	16	3	100
	NS/NC	13		
Neurolépticos	No	441	81,8	83,8
	Sí	85	15,8	100
	NS/NC	13		

6.11.1.1.3 Asistencia recibida

La mayoría de los pacientes (73%) carecía de antecedentes de ingresos médicos.

Tabla 43. Número de ingresos médicos.

Número	N	%	% acumulado
0	411	76,3	82
1	62	11,5	94,4
2	14	2,6	97,2
3	3	0,6	97,8
4	4	0,7	98,6
5	4	0,7	99,4
6	1	0,2	99,6
7	2	0,4	100
NS/NC	38	7,1	

Los ingresos quirúrgicos (Tabla 44) resultaron más frecuentes que los médicos, con una media de 0,49 frente a 0,31 con un intervalo de confianza de (IC 95% 1,04-0,91) y una desviación estándar de 0,44.

Tabla 44. Número de ingresos quirúrgicos.

Categoría	N	%	% acumulado
0	343	63,6	68,5
1	112	20,8	90,8
2	29	5,4	96,6
3	7	1,3	98,0
4	5	0,9	99,0
5	3	0,6	99,6
6	3	0,2	99,8
11	1	0,2	100
Perdidos Sistema	38	7,1	

En total la frecuencia de ingresos médico-quirúrgicos se situó en un 53,8%. A pesar de la elevada frecuencia de antecedentes psiquiátricos, menos del 35% había ingresado previamente en una unidad de Psiquiatría. La media de ingresos por paciente era 1,17 (IC 95% 0,97-1,37) con una desviación estándar de 0,1 (tabla 45).

Tabla 45. Número de ingresos psiquiátricos.

Número	N	%	% acumulado
0	318	59	62,8
1	73	13,5	77,3
2	37	6,9	84,6
3	23	4,3	89,1
4	11	2,0	91,3
5	18	3,3	94,9
6	8	1,5	96,4
7	1	,2	96,6
8	4	,7	97,4
9	1	,2	97,6
10	6	1,1	98,8
11	1	,2	99,0
13	2	,4	99,4
15	2	,4	99,8
17	1	,2	100,0
Perdidos	33	6,1	

Respecto al seguimiento, el 46,3% de la muestra lo realizaba en el psiquiatra, un 30% acudía al médico general o al psicólogo. La mayor parte de los pacientes acudía a Salud Mental antes de realizar la tentativa (Tabla 46).

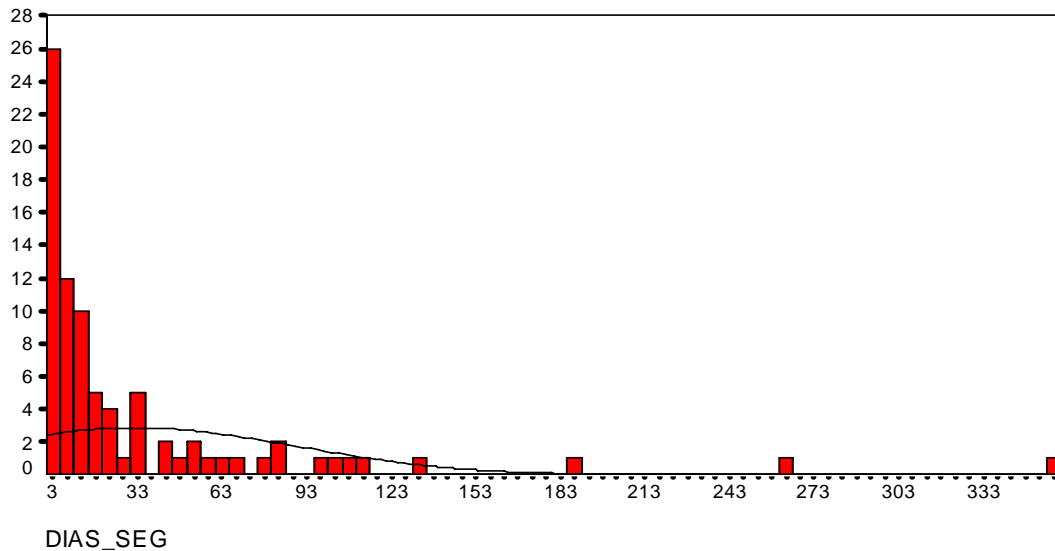
Tabla 46. Seguimiento psicopatología.

Variable	N	%	% acumulado
Salud Mental	252	47,9	47,9
Médico general	22	4,18	52,08
Psiquiatra	244	46,38	98,46
Psicólogo	8	1,5	

Entre los pacientes de la muestra predominaron las consultas médicas antes de realizar el intento. Un 72% en el médico general, y un 30% en el psiquiatra. La media de los días transcurridos desde la última revisión por su psicopatología en salud mental era de 31,9 días (IC 95% 19,3-44,4) con una

desviación estándar de 56,7 (Gráfica 3). La media de días transcurridos desde la última visita al médico de cabecera era de 71,9 (IC 95% 20-120).

Gráfica 3. Días transcurridos desde la última revisión.



Las visitas a urgencias, variable relacionada con el uso de dispositivos asistenciales (Tabla 47) es importante, sobre todo en estos pacientes que, habitualmente no siguen el tratamiento (Möller, 1989). En esta muestra un 34,1% de los pacientes nunca había utilizado este dispositivo y un 61% no lo había hecho en este último año o nunca.

Tabla 47. Visitas previas a urgencias.

Categoría	N	%	% acumulado
Nunca/no este año	331	61,4	61,4
Este año	208	38,6	100
Nunca	184	34,1	35,7
No este año	124	23,0	59,7
Este año menos de 3	127	23,6	84,3
Más de 3 este año	81	15,0	100,0
NS/NC	23		

6.11.1.1.4 Antecedentes familiares

Alrededor de un 51% de los pacientes tenía antecedentes familiares de algún trastorno mental y un 4,3% de ellos tenían antecedentes de suicidio consumado en su familia y un 12,1% tenía antecedentes de intentos de suicidio. Con respecto a los psiquiátricos la proporción alcanzaba a un tercio, sobre todo en lo referente a abuso de sustancias y trastornos afectivos (Tabla 48).

Tabla 48. Antecedentes familiares psiquiátricos.

Variable	Categoría	N	%	% acumul.
Antecedentes psiquiátricos en la familia	No	325	60,3	65,3
	Sí	173	32,1	100
	NS/NC	41		
Antecedentes familiares de abuso de sustancias	Padres	34	6,3	6,8
	Hermanos	13	2,4	9,4
	Hijos	3	0,6	10,0
	Otros	2	0,4	10,4
	No	446	82,7	100
	NS/NC	41	7,6	
Antecedentes familiares de psicosis	Padres	6	1,1	1,2
	Hermanos	9	1,7	1,8
	Hijos	2	,4	,4
	Otros	4	,7	,8
	No	477	88,5	95,8
	NS/NC	41	7,6	100,0
Antecedentes familiares de depresión	Padres	46	8,5	9,2
	Hermanos	18	3,3	12,9
	Hijos	5	0,9	13,9
	Otros	9	1,7	15,7
	No	420	77,9	100
	NS/NC	41	7,6	
Antecedentes familiares de otras enfermedades	Padres	7	1,3	1,4
	Hermanos	11	2	3,6
	Hijos	5	0,9	4,6
	Otros	6	1,1	5,8
	No	469	87	100
	NS/NC	41	7,6	
Antecedentes familiares sin precisar la enfermedad	Padres	7	1,3	1,4
	Hermanos	2	0,4	1,8
	Hijos			
	Otros	5	0,9	2,8
	No	484	89,8	100
	NS/NC	41	7,6	

Tabla 49. Antecedentes familiares de intento.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Antecedentes de intento	No	455	84,4	89,9
	Sí	51	10,1	100
	NS/NC	33		
Antecedentes de suicidio	No	484	89,8	95,5
	Sí	23	4,3	100
	NS/NC	32	5,9	
Antecedentes de intento o suicidio consumado	No	441	81,8	87,2
	Sí	65	12,1	100
	NS/NC	33	6,1	

6.11.1.1.5 Problemas psicosociales y ambientales

El nivel general de actividad del sujeto de la muestra mostraba síntomas graves o alteraciones importantes de la actividad social, laboral o escolar (puntuación por debajo de 50) en el 43% de los casos. Un 32% aproximadamente tendrían un funcionamiento aceptable y sólo un 13,5% fueron clasificados con un GAF mayor de 80

Tabla 50. Escala de evaluación de la actividad global (EEAG).

Categoría	N	%	% acumulado
100	1	0,185	0,185
99-90	20	3,710	3,896
89-80	56	10,38	14,285
79-70	76	14,10	28,385
69-60	78	14,47	42,857
59-50	44	8,163	51,020
49-40	46	8,534	59,554
39-30	58	10,76	70,315
29-20	45	8,3487	78,664
19-10	50	9,276	87,940
9-0	4	0,742	88,682
perdidos	61	11,317	100

6.11.1.1.6 Valoración de la conducta suicida

El 56,6% de la muestra había realizado con anterioridad algún intento. Un 31,7% lo había realizado en el año previo, es decir el 56 % de los pacientes estudiados por intento de suicidio, intentaron suicidarse en el año previo.

Tabla 51. Intentos previos.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Intentos previos	No	224	41,6	42,3
	Sí	305	56,6	100
	NS/NC	10	1,9	
Número de intentos previos	0	224	41,6	42,3
	1	123	22,8	65,6
	2	54	10,0	75,8
	3	29	5,4	81,3
	4	29	5,4	86,8
	5	25	4,6	91,5
	6	7	1,3	92,8
	7	6	1,1	94,0
	8	8	1,5	95,5
	9	5	,9	96,4
	10	9	1,7	98,1
	11	3	,6	98,7
	12	2	,4	99,1
	15	2	,4	99,4
	20	1	,2	99,6
	30	1	,2	99,8
	NS/NC	10	1,9	

Tabla 52. Intentos en el año previo.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Intentos en el año previo	No	348	64,6	67,1
	Sí	171	31,7	100
	NS/NC	20	3,7	
Número de intentos	0	348	64,6	66,9
	1	104	19,3	86,9
	2	33	6,1	93,3
	3	11	2,0	95,4
	4	7	1,3	96,7
	5	6	1,1	97,9
	6	2	,4	98,3
	7	3	,6	98,8
	10	2	,4	99,6
	11	1	,2	99,8
	30	1	,2	100,0
	NS/NC	19	3,5	

La siguiente tabla engloba características del intento que se refieren a la planificación, datos que pueden informar acerca de la impulsividad del episodio. En general predomina la ausencia de plan detallado (72%) y la posibilidad de ser salvado y descubierto lo cual favorece la teoría de impulsividad en el suicidio.

Tabla 53. Planificación.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Plan detallado	No	388	72	72,7
	Sí	146	27,1	100
	NS/NS	5	0,9	
Medios para ejecutar plan	No	107	19,9	19,9
	Sí	430	80,1	100
Medios letales	No	258	48,6	48,6
	Sí	273	51,4	100
Previsión salvamento	No	242	45,6	45,6
	Sí	289	54,4	100
Posibilidad de descubrirle	No	109	20,4	20,4
	Sí	426	79,6	100

MÉTODOS

El 81,4% de los intentos se realizó por métodos no violentos según la clasificación de Arora y Meltzer (1989), destacando que en el 81,4% de los intentos uno de los métodos era la intoxicación medicamentosa. El resto de las características clínicas del intento puede verse en las tablas 54 a 60.

Tabla 54. Método utilizado.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Método violento	No violento	439	81,4	81,4
	Violento	100	18,6	100
Intoxicación		439	81,4	
Cortes		66	12,2	
Precipitación		30	5,6	
NS/NC		4	,7	

Respecto a la intención que el paciente tenía con respecto al intento, casi un 60% de la muestra refirió que creían que funcionaría, es decir, que el intento tendría como consecuencia la muerte. Sin embargo también la mayoría experimentaban alivio al estar vivo, un 56,6% frente al 41,2% (tabla 55). Respecto a la finalidad, aproximadamente la mitad de los pacientes deseaba sólo morir y un 46,8% pensaba en transmitir un mensaje. En cuanto a la orientación futura, la mayoría no tienen planes de futuro en las 24 horas posteriores al intento, y entre los que tienen planes un 36% tienen planes realistas y 12,8% planes no reales (Tabla 56). Un mínimo porcentaje de la muestra (0,2%) había puesto en orden sus asuntos recientemente. La mayor parte de los pacientes, casi un 80% hacía crítica del intento (45% adecuada y 35% parcial). Solo el restante 20% hacía nula crítica de la tentativa (Tabla 57).

Tabla 55. Intencionalidad.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Creía que funcionaría	No	206	38,2	39,3
	Sí	318	59	100
	NS/NC	15	2,8	
Alivio al salvarse	No	222	41,2	42,1
	Sí	305	56,6	100
	NS/NC	12	2,2	
Finalidad	Sólo morir	272	50,5	51,9
	Transmitir un mensaje	252	46,8	100
	NS/NC	15	2,8	
Repetir	No	372	69	71,4
	Si	149	27,6	100
	NS/NC	18	3,3	

Tabla 56. Orientación futura.

Categoría	N	%	% acumulado
No planes de futuro	24	45,3	48
	4		
Planes no reales	69	12,8	61,6
Planes realistas	19	36,0	99,8
	4		
Ha puesto en orden sus asuntos recientemente	1	0,2	100
NS/NC	31	5,8	

Tabla 57. Crítica.

Categoría	N	%	% acumulado
Adecuada	244	45,4	45,4
Parcial	188	34,9	80,3
Nula	106	19,7	100

La mayor parte de los pacientes no tenían intención de repetir el intento, en el momento de la entrevista (69%), mientras que un 28% sí pensaban volver a intentarlo (Tabla 58). La mayor parte de las familias colaboraban con el paciente (28,5%) mientras que otro 6% no lo hacía o se mostraba reticente

(Tabla 59). Sin embargo en esta pregunta existe un alto porcentaje de datos perdidos (65%).

Tabla 58. Intención de repetir.

Categoría	N	%	% acumulado
No	372	69,0	71,4
Sí	149	27,6	100,0
NS/NC	18	3,3	

La mayoría de los pacientes (49%) contaba con una familia que estaba dispuesta a colaborar con el tratamiento y con la adopción de las medidas pertinentes para cuidar al paciente. El porcentaje de familias que no quería hacerse cargo de la situación del paciente era de un 9,8%, similar a los que se muestran reticentes.

Tabla 59. Apoyo de la familia.

Categoría	N	%	% acumulado
No colaboradora	53	9,8	14,4
Reticente	51	9,5	28,3
Colaboradora	264	49	100
NS/NC	171	31,7	

Tabla 60. Apoyo familiar.

Categoría	N	%	% acumulado
No colabora	4	3,1	8,9
Reticente	4	3,1	17,8
Colabora	37	28,5	100,0
NS/NC	85	65,4	

6.11.1.1.7 Juicio clínico y actitud

El 89% de los pacientes fueron diagnosticados en urgencias de algún trastorno mental. Los diagnósticos más frecuentes en la muestra fueron un 40,8% de trastornos afectivos, un 29% de trastornos de personalidad y un 23,7% de

abuso de sustancias. Destacan también, aunque en menor medida, los diagnósticos de trastornos psicóticos (7,8%), trastornos de ansiedad (4,6%) y los asociados a factores fisiológicos (5%).

Tabla 61. Diagnóstico en urgencias.

Variable	Categoría	N	%	% acumulado
Diagnóstico urgencias	No	58	10,8	10,8
	Sí	481	89,2	100
F00-F09. Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos	No	531	98,5	98,5
	Sí	8	1,5	100
F10-F19. Trastornos mentales y del comportamiento debido al consumo de sustancias psicotropas	No	411	76,3	76,3
	Sí	128	23,7	100
F20-F29. Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastorno de ideas delirantes	No	497	92,2	92,2
	Sí	42	7,8	100
F30-F39. Trastornos del humor (afectivos)	No	319	59,2	59,2
	Sí	220	40,8	100
F40-F49. Trastornos neuróticos secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos	No	514	95,4	95,4
	Sí	25	4,6	100
F50-F59. Trastornos comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y factores somáticos	No	512	95	95
	Sí	27	5	100
F60-F69. Trastorno de la personalidad y del comportamiento del adulto	No	382	70,9	70,9
	Sí	157	29,1	100
F70-F79. Retraso mental	No	533	98,9	98,9
	Sí	6	1,1	100
F80-F89	No	538	99,8	99,8
	Si	1	0,2	100
F90-F99	No	539	100	100

Más de la mitad de los pacientes fueron dados de alta del servicio de urgencias (21% sin tratamiento y 37% con tratamiento). Alrededor de un 36% de los pacientes ingresaron en psiquiatría, un 34,9% de forma urgente y un 1,5% de

forma programada. Un 2,2% precisó cuidados de UVI y un 3,3 % ingresó en medicina interna.

Tabla 62. Actitud tomada con los pacientes.

Categoría	N	%	% acumulado
Alta sin tratamiento	113	21	21
Alta con tratamiento	200	37,1	58,1
Ingreso urgente	188	34,9	92,9
Ingreso programado	8	1,5	94,4
Ingreso Medicina Interna	18	3,3	97,8
UVI	12	2,2	100

7 RESULTADOS

7.1 *Análisis univariante*

A continuación se estudia la relación entre las variables medidas y referidas con anterioridad y los antecedentes familiares de suicidio de los pacientes de la muestra. Para ello dividimos los antecedentes de suicidio en la familia en tres grupos: los antecedentes familiares de intentos de suicidio, los antecedentes familiares de suicidio consumado y un último apartado llamado “conducta suicida”, que englobaría los dos anteriores. Como ya se ha explicado en detalle en apartados anteriores la clasificación del suicidio es difícil y controvertida.

Se establecen así tres grupos de pacientes, los que tienen antecedentes en la familia de intentos, de suicidio consumado o de ambos y cada uno de estos grupos se compara con el resto de la muestra, sin antecedentes de suicidio. Según esta clasificación un mismo paciente se puede contabilizar en varios grupos si tiene distintos antecedentes familiares.

7.1.1 **Antecedentes familiares de intentos de suicidio**

7.1.1.1 *Datos sociodemográficos*

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el sexo (Prueba exacta de Fisher $p=0,650$), el estado civil ($X^2= 3,351$; $gl=3$; $p=0,341$) y la profesión ($X^2= 10,871$; $gl=5$; $p=0,054$) con los antecedentes familiares de intentos de suicidio. Tampoco la variable convivencia tuvo significación estadística ($X^2=5,051$; $gl=2$; $p=0,080$).

Sin embargo sí existe asociación estadísticamente significativa entre el nivel educativo y el tener antecedentes familiares de intentos de suicidio ($p=0,018$). Los pacientes que poseen antecedentes familiares de suicidio presentan con más frecuencia sólo estudios primarios (64,7%). Sin embargo en el grupo de pacientes que carecen de dichos antecedentes predomina el tener estudios por encima de los primarios (53,1%).

También se objetivó otra variable sociodemográfica relacionada con los antecedentes familiares de intentos de suicidio, la situación laboral ($X^2= 11,316$; $gl=5$; $p=0,045$). En los pacientes con antecedentes respecto a los que carecen de ellos predominan los activos, de baja o invalidez. En el otro grupo los que cobran un subsidio y los jubilados.

Tabla 63. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de intentos de suicidio y características sociodemográficas.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Nivel educativo	Primarios	64,7%	46,9%	Fisher p=0.018
	Secundarios	35,3%	53,1%	
Situación laboral	Paro	15,4%	28,1%	X ² = 11,316; gl=5; p=0,045
	Subsidio	0	,9%	
	Invalidez	15,4%	5,9%	
	Baja	11,5%	8,3%	
	Activo	55,8%	51,4%	
	Jubilado	1,9%	5,4%	

7.1.1.2 Historia médico-quirúrgica del paciente y sus familiares

Los ingresos medico-quirúrgicos previos y el tener antecedentes familiares de intentos de suicidio no estuvieron relacionados de forma significativa ($p=0,879$).

Del mismo modo la enfermedad somática tampoco se relacionó con los antecedentes familiares de intentos de suicidio (Estadístico exacto de Fisher =0,75). Ninguna de las enfermedades somáticas estudiadas resultó significativa respecto a dichos antecedentes, así ni la enfermedad infecciosa (estadístico de fisher =0,786), ni las enfermedades neurológicas ($p=0,717$), ni endocrinológica ($p=1$), ni hematológica ($p=1$), ni cardiovasculares (fisher=0,159), ni respiratorias (fisher=0,657), ni digestivas (fisher=0,401), ni dermatológicas (fisher=0,611), ni las músculo-esqueléticas ($p=1$), se relacionaron de forma estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de conducta suicida. Únicamente las patologías que afectan a los órganos de los sentidos resultaron relacionadas ($p=0,045$) con la carga familiar en intentos de suicidio, seguramente debido al azar.

El seguimiento de tratamiento en relación con estas patologías somáticas, tampoco se relacionó de forma significativa con la historia familiar de intentos (estadístico de Fisher=0,154).

Tabla 64. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de intentos de suicidio e historia médico-quirúrgica

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Enfermedades que afectan a los órganos de los sentidos	Si	6,4%	1,3%	Estadístico de Fisher=0,045
	No	93,6%	98,7%	

7.1.1.3 Enfermedades y tratamientos recibidos por el paciente

La historia personal de enfermedad psiquiátrica no se relacionó con los antecedentes familiares de intentos de suicidio ($p=0,868$) y tampoco lo hizo la existencia de un determinado diagnóstico psiquiátrico ($p=1$). Así mismo, ninguna de las categorías diagnósticas de la CIE, de los distintos trastornos mentales se relacionó con la existencia de dicha carga familiar: trastorno mental orgánico ($p=0,575$), abuso de sustancias ($p=0,385$), trastornos psicóticos ($p=0,285$), trastornos del humor ($p=0,231$), trastornos de ansiedad ($p=0,161$), trastornos psicósomáticos ($p=0,303$), trastornos de personalidad ($p=0,199$), trastornos del desarrollo (estadístico de fisher =1) ni trastornos mentales de la infancia ($p=1$).

El tratamiento farmacológico que seguía el paciente para su trastorno psiquiátrico, tampoco se relacionó con los antecedentes en la familia de tentativas de suicidio. Así ni el tratamiento con benzodicepinas (Estadístico de Fisher 0,550), ni el tratamiento con antidepresivos (Estadístico de Fisher =0,174), ni el tratamiento con neurolépticos (Estadístico de Fisher =0,074), o el tratamiento con estabilizadores del ánimo se relacionaron de forma estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de intentos de suicidio (Estadístico de Fisher =0,068).

7.1.1.4 Asistencia recibida

Las variables relacionadas con la asistencia no resultaron estadísticamente significativas: la frecuencia de visitas a urgencias en el último año ($X^2=4,518$; $gl=3$; $p=0,211$) ni el seguimiento ($X^2=1,462$; $gl=3$; $p=0,691$) se relacionaron con los antecedentes familiares de intentos de suicidio.

Sí resultó estadísticamente significativo el tener ingresos psiquiátricos previos respecto a los antecedentes familiares de intentos de suicidio ($p=0,023$). De este modo los pacientes con antecedentes familiares de intentos, presentan con más frecuencia ingresos en psiquiatría que los que carecen de dichos antecedentes.

Tabla 65. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de intentos de suicidio y tratamientos recibidos por el paciente

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Ingresos en psiquiatría	Sí	Media 2,53		P=0,023
	No	Media 1,03		

7.1.1.5 Antecedentes familiares

La existencia de enfermedad psiquiátrica en los antecedentes familiares del paciente, se relacionó con los antecedentes familiares de intento de suicidio (estadístico de Fisher $< 0,001$).

Al estudiar los antecedentes familiares por categorías diagnósticas, excepto el abuso de sustancias (Estadístico de Fisher $=0,085$), todas las demás variables resultaron estadísticamente significativas. Así la historia familiar de psicosis (Estadístico de Fisher $= 0,002$), de depresión (Estadístico de Fisher $< 0,001$), de otras enfermedades psiquiátricas no especificadas en el epígrafe anterior (Estadístico de Fisher $< 0,001$) y la enfermedad psiquiátrica no especificada (Estadístico de Fisher $= 0,043$) resultaron minoritarias en el grupo de pacientes con antecedentes familiares de conducta suicida, pero más frecuentes que en el grupo de pacientes sin antecedentes familiares de intentos de suicidio.

Tabla 66. Asociación estadísticamente significativa entre antecedentes de intentos de suicidio y antecedentes familiares psiquiátricos.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
A. familiares de trastorno mental	<i>Sí</i>	87,5%	28,6%	Estadístico de Fisher <0,001
	<i>No</i>	12,5%	71,4%	
A. familiares de trastornos psicóticos	<i>Sí</i>	14,6%	3,0%	Estadístico de Fisher =0,002
	<i>No</i>	85,4%	97,5%	
A. familiares de depresión	<i>Sí</i>	43,8%	11,7%	Estadístico de Fisher <0,001
	<i>No</i>	56,3%	88,3%	
A. familiares de otras enfermedades	<i>Sí</i>	22,9%	4,0%	Estadístico de Fisher <0,001
	<i>No</i>	77,1%	96,0%	
A. familiares de enfermedad	<i>Sí</i>	8,3%	2,3%	Estadístico de Fisher =0,043
	<i>No</i>	91,7%	97,7%	

7.1.1.6 Problemas psicosociales y ambientales

El grado de actividad funcional basal, definido según los criterios de la OMS no se asoció de forma estadísticamente significativa con el tener antecedentes familiares de intentos de suicidio ($X^2=0,247$; $gl=2$; $p=0,884$).

7.1.1.7 Valoración de la conducta suicida

Respecto a la historia previa de antecedentes personales de conducta suicida en el paciente, no existe asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes de intentos previos y antecedentes familiares de suicidio ($p=0,768$) y tampoco existe relación con el número de intentos previos ($X^2=2,212$; $gl=3$; $p=0,530$)

Sin embargo los intentos en el último año, sí se relacionaron con los antecedentes familiares de tentativas de suicidio ($p=0,056$). Es decir los pacientes con antecedentes familiares de intentos de suicidio poseen con más frecuencia intentos de suicidio en el último año, si se comparan con el grupo de pacientes que carece de dichos antecedentes ($p=0,023$).

Las variables estudiadas en esta muestra en relación con la planificación del intento no se relacionaron con la historia familiar de intentos de suicidio. No existe asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes familiares de intentos de suicidio y la existencia de un plan determinado de suicidio ($p=0,627$), el empleo de medidas para ser encontrado ($p=0,273$), la

letalidad del intento ($p=0,243$), la previsión de salvamento ($p=0,234$) y la posibilidad de ser descubierto durante el intento ($p=0,471$).

El método del suicidio sí se relacionó de forma significativa con la historia de tentativas en la familia ($X^2= 7,069$; $gl=2$; $p=0,029$): los pacientes con antecedentes de intentos de suicidio en la familia presentan con mayor frecuencia métodos más agresivos, en concreto la precipitación. Los pacientes sin antecedentes familiares presentan con más frecuencia, cortes (en principio un método menos agresivo y menos letal).

Otras características relacionadas con el intento como el funcionamiento del método ($p=0,652$), la sensación de alivio al sobrevivir al intento ($p=0,378$), el dejar un mensaje de despedida ($p=1$), la crítica que el paciente hace del intento de suicidio ($X^2= 2,897$; $gl=2$; $p=0,235$), la cercanía de alguien conocido en el momento del intento ($X^2=4,017$; $gl=2$; $p=0,134$), la posibilidad de que alguien interviniera en el desenlace del intento($X^2=0,441$; $gl=2$; $p=0,802$) y el haber tomado precauciones para no sobrevivir ($X^2=0,314$; $gl=2$; $p=0,855$) no se relacionaron con los antecedentes familiares de intentos de suicidio.

Existe asociación estadísticamente significativa entre los actos finales (arreglar papeles para herencias, testamentos, liquidar deudas, etc antes de morir) y la existencia de antecedentes familiares de intentos de suicidio ($X^2=21,589$; $gl=2$; $p=0$). Los pacientes con antecedentes familiares de intentos de suicidio hicieron todos los arreglos que pensaban necesarios antes de morir o al menos hicieron alguno de ellos antes del acto suicida, y con mayor frecuencia que los que carecían de dichos antecedentes. El grupo de pacientes sin carga familiar para intentos no realizó, en general, ninguna preparación administrativa para facilitar el futuro a sus descendientes antes de una posible muerte en el acto suicida.

Los antecedentes familiares de intentos no se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la petición de ayuda ($X^2=2,934$; $gl=2$; $p=0,231$), la intención de repetir el intento ($p=1$), la preparación activa ($X^2=0,341$; $gl=2$; $p=0,843$), ni con la intención de la conducta suicida (manipular, escapar o intermedio) ($X^2=0,393$; $gl=2$; $p=0,822$).

No existe asociación estadísticamente significativa entre la idea acerca de la posibilidad de morir (probable, segura, imposible) y el tener antecedentes familiares de intentos de suicidio ($X^2=0,597$; $gl=2$; $p=0,742$)

RESULTADOS

Respecto al conocimiento acerca de la letalidad del método ($X^2=2,369$; $gl=2$; $p=0,306$), el grado de premeditación (no existe , más o menos de tres horas) ($X^2=3,674$; $gl=2$; $p=0,159$), la seriedad del intento ($X^2= 3,134$; $gl=2$; $p=0,209$)y la actitud ($X^2= 1,414$; $gl=2$; $p=0,493$), y el concepto acerca la muerte($X^2=2,759$; $gl=2$; $p=0,252$) no se objetivó relación estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de intentos de suicidio

La variable llamada “posibilidad de que la intervención médica impida la muerte” se refiere a las consecuencias del intento sobre la salud del paciente, y se relaciona con la severidad. Se clasificó por esta variable en tres grupos: uno en el que es muy probable que el paciente sobreviva si se interviene médicamente, otro en el que es improbable que sobreviva a pesar de las intervenciones médicas dado que la lesión ha sido severa y un tercer grupo en que la muerte es segura. Esta variable no se relacionó de forma estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de intentos de suicidio ($X^2= 3,424$; $gl=2$; $p=0,181$).

La reacción al intento de suicidio también se relacionó en esta muestra con los antecedentes familiares de intentos de suicidio ($X^2=6,065$; $gl=2$; $p=0,048$). Así los pacientes con antecedentes en su mayor parte aceptan el fracaso, mientras los que no tienen carga genética suelen arrepentirse lo sucedido. Los que lamentan el fracaso, son con más frecuencia personas sin antecedentes.

La orientación futura también resultó relacionada de forma estadísticamente significativa con los antecedentes de tentativas familiares ($X^2=13,267$; $gl=3$; $p=0,004$). Entre los pacientes con antecedentes familiares de intentos de suicidio, predominaban los que tenían planes no realistas de futuro y los que, recientemente habían puesto en orden sus asuntos. Sin embargo en el grupo sin antecedentes lo más frecuente era tener planes realistas o no tener ningún plan de futuro

El apoyo familiar también se relacionó de forma estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de intentos ($p=0,016$).Las familias de los pacientes con antecedentes familiares de intentos de suicidio son más reticentes en la colaboración. Sin embargo los familiares de los pacientes que carecen de antecedentes suelen colaborar con el tratamiento.

Respecto a los planes de futuro no existe relación estadísticamente significativa entre los pacientes con antecedentes familiares de intentos de suicidio respecto

a los que no los tienen ($p=0,219$). Tampoco fueron significativas las variables: dejar una nota en el intento (Estadístico de Fisher =0,318), la comunicación de la intención ($p=1$), el consumo de alcohol en el intento ($X^2=2,146$; $gl=3$; $p=0,543$), la desorientación por drogas y alcohol ($p=1$), la desorientación por el estado emocional ($p=1$) ni el mutismo ($p=1$)

Tabla 67. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y valoración de la conducta suicida.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Intentos de suicidio en el último año	<i>Sí</i>	46%	31,7%	Fisher $p=0,056$
	<i>No</i>	54%	68,3%	
Método	<i>Intoxicación</i>	84,6%	82,3%	$X^2=7,069$; $gl=2$; $p=0,029$
	<i>Cortes</i>	3,8%	12,9%	
	<i>Precipitación</i>	11,5%	4,8%	
Arreglos finales	<i>Ninguno</i>	84%	95,1%	$X^2=21,589$; $gl=2$; $p=0$
	<i>Algunos arreglos</i>	6%	4%	
	<i>Completar arreglos</i>	10%	9%	
Intervención médica y probabilidad de salvar la vida	<i>Muerte improbable con ella</i>	51%	59,8%	$X^2=3,424$; $gl=2$; $p=0,181$
	<i>Incierta</i>	44,9%	32,4%	
	<i>Segura a pesar de la intervención</i>	4,1%	7,8%	
Reacción al intento	<i>Arrepentimiento</i>	42%	45,3%	$X^2=6,065$; $gl=2$; $p=0,048$
	<i>Acepta el fracaso</i>	42%	26,9%	
	<i>Lamenta el fracaso</i>	16%	27,8%	
Orientación futura	<i>No planes de futuro</i>	46,9%	46,8%	$X^2=13,267$; $gl=3$; $p=0,004$
	<i>Planes no reales</i>	22,4%	12,6%	
	<i>Planes realistas</i>	28,6%	38,8%	
	<i>Ha puesto recientemente en orden sus asuntos</i>	2%	0%	
Apoyo familiar	<i>Reticente</i>	50%	27%	Fisher $p=0,016$
	<i>Colabora</i>	50%	73%	

7.1.1.8 *Juicio clínico y actitud*

No existe asociación estadísticamente significativa entre la actitud del paciente tras el intento y el tener antecedentes familiares de intentos de suicidio ($X^2=4,690$; $gl=3$; $p=0,196$). La oposición del paciente a revelar información tampoco se relacionó con la herencia de los intentos ($X^2=3,066$; $gl=3$; $p=0,382$). Tampoco existe asociación estadísticamente significativa entre la confianza en el examinador y el tener antecedentes familiares de intentos de suicidio ($X^2=5,875$; $gl=3$; $p=0,118$)

La fiabilidad del paciente se relacionó con tener antecedentes familiares de intentos de suicidio ($X^2=13,941$; $gl=3$; $p=0,003$). En los pacientes con antecedentes predomina una fiabilidad mala o incertidumbre y en los que carecen de antecedentes predomina pobre o buena. También la confianza del examinador estaba estadísticamente relacionada con los intentos de suicidio en la familia ($X^2=8,601$; $gl=3$; $p=0,035$). En los pacientes con confianza alta o moderada existen con más frecuencia antecedentes familiares de suicidio. Así en los de baja confianza o incertidumbre los antecedentes familiares son menos frecuentes

No existe asociación estadísticamente significativa entre la estimación global de la escala y el tener antecedentes familiares de intentos de suicidio ($X^2=3,843$; $gl=2$; $p=0,146$)

Tabla 68. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y juicio clínico y actitud.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Fiabilidad	<i>Incertidumbre</i>	4%	2%	$X^2=13,941$; $gl=3$; $p=0,003$
	<i>Pobre</i>	18%	32,2%	
	<i>Adecuada</i>	22%	34,5%	
	<i>Buena</i>	56%	31,3%	
Confianza del examinador	<i>No responde</i>	7,5%	2,3%	$X^2=8,601$; $gl=3$; $p=0,035$
	<i>Bajo</i>	7,5%	22,6%	
	<i>Moderada</i>	37,5%	38,7%	
	<i>Alta</i>	47,5%	36,4%	

7.1.2 Antecedentes familiares de suicidio consumado

7.1.2.1 *Datos sociodemográficos*

Ninguna de las variables sociodemográficas estudiadas en la muestra, se relacionó de forma significativa con la existencia de suicidio consumado en la

familia del paciente. De este modo ni el sexo ($p=0,830$), ni el estado civil ($X^2=5,960$; $gl=3$; $p=0,114$), ni el nivel educativo ($p=0,076$), ni la profesión ($p=0,356$), la situación salarial ($p=0,346$) o la convivencia (estadístico de fisher $=0,153$), se relacionaron con los antecedentes de suicidio consumado.

7.1.2.2 Historia médico-quirúrgica del paciente

No existe asociación estadísticamente significativa entre los ingresos médico-quirúrgicos y la existencia de antecedentes familiares de suicidio consumado ($p=0,360$). Existe relación estadísticamente significativa entre los antecedentes de ingresos médicos y el tener antecedentes familiares de suicidio consumado ($p=0,002$). Los pacientes que carecen de estos antecedentes familiares presentan con más frecuencia ingresos médicos previos que los que no tienen antecedentes. Los ingresos quirúrgicos, sin embargo, no se relacionaron con la carga familiar de suicidio consumado.

Ninguna de las enfermedades somáticas estudiadas resultó significativa respecto a dichos antecedentes, así ni la enfermedad infecciosa (estadístico de fisher $=0,243$) ni las enfermedades neurológicas ($p=1$) ni endocrinológica ($p=0,615$) ni hematológica ($p=0,249$) ni cardiovasculares (fisher $=0,707$) ni respiratorias (fisher $=1$) ni digestivas (fisher $=1$) ni dermatológicas (fisher $=1$) ni las músculo-esqueléticas (fisher $=1$) ni las que afectan a los órganos sensoriales ($p=0,06$) se relacionaron de forma estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de suicidio consumado. Los tratamientos para estas enfermedades somáticas en el paciente tampoco resultaron estadísticamente relacionados con los antecedentes familiares de suicidio consumado (estadístico de Fisher $0,630$).

7.1.2.3 Enfermedades y tratamientos recibidos por el paciente

Respecto al tratamiento psiquiátrico recibido, no se relacionó con los antecedentes psiquiátricos en la familia. Así ni las benzodiazepinas (Estadístico de Fisher $0,086$), ni los antidepresivos (Estadístico de Fisher $=0,194$) ni los neurolépticos (Estadístico de Fisher $=0,086$). Sin embargo los estabilizadores del ánimo, sí se relacionaron de forma estadísticamente significativa con dicha carga familiar (Estadístico de Fisher $=0,005$), de forma que entre los pacientes con antecedentes familiares es más frecuente seguir tratamiento con estabilizadores que en los que no tienen dichos antecedentes.

RESULTADOS

Tabla 69. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y tratamiento

		Antecedentes familiares de suicidio consumado	Sin antecedentes familiares de suicidio consumado	
Estabilizadores del ánimo	Sí	17,4%	3,2%	Estadístico de Fisher =0,005
	No	82,6%	97,5%	

7.1.2.4 Asistencia recibida

Existe asociación estadísticamente significativa entre las visitas a urgencias en el tiempo previo al intento y el tener antecedentes familiares de suicidio consumado ($X^2=8,638$; $gl=3$; $p=0,035$). El grupo de pacientes con carga familiar presentaba predominantemente consultas a urgencias en el último año (menos de tres veces). Sin embargo los pacientes sin carga familiar, en general no habían acudido nunca a urgencias o lo hicieron en más de tres ocasiones en el último año.

Los ingresos previos en unidades de psiquiatría se relacionaron con los antecedentes familiares de suicidio ($p=0,035$), de forma que en el grupo de pacientes con carga familiar, existían ingresos psiquiátricos con más frecuencia. No ocurrió lo mismo con los antecedentes personales psiquiátricos, que no se relacionaron con historia familiar de suicidio consumado ($p=0,467$).

Tabla 70. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de suicidio consumado y asistencia recibida.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Visitas a urgencias	<i>Nunca</i>	25%	36,3%	$X^2=8,638$; $gl=3$; $p=0,035$
	<i>No este año</i>	16,7%	23,8%	
	<i>Este año menos de tres</i>	50%	23,6%	
	<i>Este año más de tres</i>	8,3%	16,3%	
Ingresos psiquiátricos	<i>Sí</i>	56,5%	37,1%	Fisher $p=0,078$
	<i>No</i>	43,5%	62,9%	

7.1.2.5 *Antecedentes familiares*

Los antecedentes familiares de enfermedad mental en general, se asociaron de forma estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de suicidio consumado (Estadístico de Fisher < 0,001). Si realizamos el análisis por categorías diagnósticas en la familia del paciente ni el abuso de sustancias (Estadístico de Fisher = 0,301), ni los trastornos psicóticos (Estadístico de Fisher = 1), ni otras enfermedades mentales (Estadístico de Fisher = 0,146), ni el diagnóstico no especificado (Estadístico de Fisher = 0,143) se relacionaron con los antecedentes familiares de suicidio.

Solo los antecedentes familiares de depresión se relacionaron de forma estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de conducta suicida (Estadístico de Fisher < 0,001)

Así, los pacientes con antecedentes de suicidio consumado en la familia no tienen, en su mayoría, antecedentes familiares de trastornos depresivos. Aún así la prevalencia de depresión familiar es mayor en el grupo con suicidio familiar que en el que carece de antecedentes de suicidio consumado en la familia.

Tabla 71. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de suicidio consumado.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
A. familiares de trastorno mental en la familia	<i>Sí</i>	73,9%	32,5%	Estadístico de Fisher < 0,001
	<i>No</i>	26,1%	67,5%	
Antecedentes familiares de depresión	<i>Sí</i>	34,8%	13,9	Estadístico de Fisher < 0,001
	<i>No</i>	65,2%	86,1%	

7.1.2.6 *Problemas psicosociales y ambientales*

El Grado de actividad funcional basal no tuvo relación estadísticamente significativa con la existencia de antecedentes familiares de suicidio consumado.

7.1.2.7 *Valoración de la conducta suicida*

No existe asociación estadísticamente significativa entre el número de intentos previos, ni los intentos de suicidio en el último año y el tener antecedentes familiares de suicidio consumado ($X^2=2,382$; $gl=3$; $p=0,497$).

Ciertas variables relacionadas con la valoración del riesgo, tampoco se relacionaron con la del objeto del estudio. De este modo los antecedentes familiares de suicidio consumado no fueron significativos respecto a la letalidad del intento ($p=0,190$), la previsión de salvamento ($p=0,564$), la posibilidad de ser descubierto ($p=0,230$) y el funcionamiento ($p=0,217$).

La elaboración de un plan determinado para suicidarse sí se relacionó con la existencia de antecedentes familiares de suicidio consumado ($p=0,046$). Entre los pacientes que carecen de un plan para suicidarse predomina la ausencia de antecedentes familiares de suicidio consumado, sin embargo entre los pacientes que tienen un plan de suicidio es más frecuente la existencia de antecedentes familiares de suicidio consumado. También fue cercana a la significación la variable que recogía la experimentación de sensación de alivio al sobrevivir al intento. ($p=0,055$). Existe mayor frecuencia de antecedentes familiares de suicidio consumado en los pacientes que no experimentan alivio al encontrarse vivos después del intento respecto a los que sí experimentan alivio por vivir, y que tienen menos carga familiar.

La intención última de la tentativa también se relacionó con los antecedentes familiares de suicidio consumado ($p=0,058$) de forma que en los pacientes con antecedentes de suicidio consumado se observa cómo, la mayoría quiere morir con la tentativa. Sin embargo en los que carecen de antecedentes la intención mayoritaria es transmitir un mensaje.

Existe asociación significativa entre el tiempo transcurrido-posibilidad de intervención y el tener antecedentes familiares de suicidio consumado ($X^2=13,552$; $gl=2$; $p=0,001$). La capacidad de la intervención médica para modificar la evolución en relación al tiempo transcurrido hasta que se encuentra al paciente del intento también está relacionada con los antecedentes familiares de suicidio consumado. Así los pacientes en los que es probable la intervención médica para salvar su vida, carecen en su mayoría de antecedentes familiares de suicidio consumado. Sin embargo en aquellos grupos en los que la intervención es improbable o imposible, predomina la existencia de dichos

antecedentes. Las precauciones tomadas en el intento, también resultaron estar relacionadas con la historia familiar de suicidio consumado en esta muestra ($X^2=8,511$; $gl=2$; $p=0,014$). Los pacientes que no tomaron precauciones para ser salvados presentaban mayor frecuencia de antecedentes familiares de suicidio consumado. Los que tomaron precauciones activas no presentaban en su mayor parte antecedentes familiares de suicidio consumado.

Los actos finales ($X^2=10,148$; $gl=2$; $p=0,006$), la preparación activa de la muerte ($X^2=10,708$; $gl=2$; $p=0,005$) y el propósito de la tentativa ($X^2=6,661$; $gl=2$; $p=0,036$), también resultaron estar relacionados significativamente con los antecedentes familiares de suicidio consumado. Los pacientes que presentaban antecedentes de suicidio consumado arreglaron sus papeles antes de realizar el intento, presentaron una preparación activa (tanto intensa como mínima) de la muerte y pretendían, mayoritariamente escapar. Los que no tenían antecedentes, en general no hicieron ningún arreglo o completaron los arreglos, no hicieron ninguna preparación activa y presentaban una intención intermedia o intención de manipular.

Existe asociación entre el grado de premeditación del intento y el tener antecedentes familiares de suicidio consumado ($X^2=9,596$; $gl=2$; $p=0,008$). Así en los pacientes con antecedentes familiares de suicidio, existe un mayor porcentaje de premeditación, y más aún en los que llevaban pensándolo más de tres horas 45,8% (respecto a los que llevaban menos de tres 20,8%). Sin embargo en el grupo de pacientes en el que no existían antecedentes predominó la ausencia de premeditación (63,7%).

En relación con la muerte, las variables concepto de muerte del propio paciente ($X^2=1,112$; $gl=2$; $p=0,573$), la idea que tiene acerca de lo probable que es morir en el intento ($X^2=3,670$; $gl=2$; $p=0,160$) y la idea del paciente acerca de la letalidad del método empleado ($X^2=0,867$; $gl=2$; $p=0,648$), no se relacionaron de forma estadísticamente significativa con los antecedentes en la familia de suicidio consumado.

Las variables petición de ayuda ($X^2=1,675$; $gl=2$; $p=0,433$), seriedad del intento ($X^2=3,913$; $gl=2$; $p=0,141$), la capacidad de la intervención médica para modificar el desenlace final del intento ($X^2=2,155$; $gl=2$; $p=0,340$), la reacción al fracaso del intento ($X^2=0,148$; $gl=2$; $p=0,929$) la intención de repetir (estadístico

RESULTADOS

de fisher =0,153) y la orientación futura ($X^2=3,293;gl=3;p=0,349$), tampoco resultaron relevantes en su asociación con la historia familiar de suicidio consumado.

Tabla 72. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de suicidio consumado y valoración de la conducta suicida.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Intervención médica y su posible actuación	<i>Intervención probable</i>	41,7%	70,6%	P=0,001
	<i>Intervención improbable</i>	33,3%	22,4%	
	<i>Intervención imposible</i>	25%	6,9%	
Precauciones	<i>Sin precauciones</i>	45,8%	62,6%	P=0,014
	<i>Precauciones pasivas</i>	20,8%	24,8%	
	<i>Precauciones activas</i>	33,3%	12,5%	
Actos finales	<i>Ninguno</i>	83,3%	94,6%	P=0,006
	<i>Algunos arreglos</i>	16,7%	3,6%	
	<i>Completar los arreglos</i>	0%	1,9%	
Preparación activa	<i>Ninguna</i>	50%	70,8%	P=0,05
	<i>Mínima</i>	25%	22,1%	
	<i>Intensa</i>	25%	7,1%	
Propósito	<i>Manipular</i>	12,5%	25,1%	P=0,036
	<i>Intermedio</i>	12,5%	26,9%	
	<i>Escapar</i>	75%	48%	
Grado de premeditación	<i>Ninguno</i>	33,3%	63,7%	P=0,008
	<i>Menos de tres horas</i>	20,8%	14,2%	
	<i>Más de tres horas</i>	45,8%	22,1%	
Plan determinado	<i>Sí</i>	45,8%	27,3%	p=0,046
	<i>No</i>	54,2%	72,7%	
Sensación de alivio	<i>Sí</i>	37,5%	58,9%	P=0,055
	<i>No</i>	62,5%	41,1%	
Intención de la tentativa	<i>Morir</i>	70,8%	49,7%	p=0,058
	<i>Transmitir un mensaje</i>	29,2%	50,3%	

Ni las notas de suicidio (Estadístico de Fisher 0,077) ni la comunicación de la intención ($p=0,688$), se relacionaron, tampoco con los antecedentes en la familia de suicidio consumado. Lo mismo ocurrió con el consumo de alcohol en el intento ($X^2=0,754;gl=3;p=0,860$), la desorientación por drogas y alcohol

($p=0,704$), la desorientación por el estado emocional ($p=1$) y el mutismo y la existencia de antecedentes familiares de suicidio consumado ($p=0,691$). El apoyo familiar tampoco fue una variable relacionada con los antecedentes familiares de suicidio consumado (Estadístico de Fisher 0,239).

7.1.2.8 *Juicio clínico y actitud*

La existencia de un diagnóstico psiquiátrico no se relacionó de forma estadísticamente significativa (Estadístico de Fisher 0,715) con los antecedentes familiares de suicidio consumado. Ningún diagnóstico CIE, se relacionó así mismo con la variable objeto del estudio: trastornos orgánicos (Estadístico de Fisher 0,312), abuso de sustancias (Estadístico de Fisher 0,316), trastornos afectivos ($p=0,420$), trastornos de ansiedad ($p=0,53$), trastornos psicóticos ($p=1$), trastornos psicósomáticos ($p=0,620$), trastornos de la personalidad ($p=0,488$), trastornos del desarrollo ($p=1$), trastornos de la infancia ($p=1$).

No existe asociación estadísticamente significativa entre la actitud al alta y el tener antecedentes familiares de suicidio consumado ($X^2=4,733$; $gl=3$; $p=0,192$). Los datos relativos a la fiabilidad del paciente ($X^2=2,261$; $gl=3$; $p=0,520$) y la confianza del examinador ($X^2=5,250$; $gl=3$; $p=0,154$) no resultaron significativos, en relación con los antecedentes familiares de suicidio consumado. Tampoco lo fue la estimación global de la escala ($X^2=5,278$; $gl=2$; $p=0,071$).

7.1.3 **Antecedentes familiares de conducta suicida.**

7.1.3.1 *Datos sociodemográficos*

Se define aquí, conducta suicida como la suma de las tentativas y los suicidios consumados, es decir toda autolesión que tenga como propósito autoinducir la muerte. Las variables sociodemográficas sexo ($p=0,4$), estado civil ($X^2=1,39$; $gl=3$; $p=0,706$), situación salarial ($p=0,420$) y la convivencia ($X^2=3,496$; $gl=2$; $p=0,174$) no se relacionaron de forma significativa con los antecedentes familiares de conducta suicida.

El nivel educativo y la existencia de antecedentes familiares de conducta suicida ($p=0,010$) sí resultaron relacionados de forma estadísticamente significativa. Los pacientes sin antecedentes, tienen mayoritariamente estudios más allá de los primarios. Sin embargo en aquellos con antecedentes,

RESULTADOS

predominan los que tienen sólo estudios primarios. También la profesión se relacionó con esta carga familiar ($X^2=14,325$; $gl=5$; $p=0,014$) Las amas de casa y los empleados tienen una mayor frecuencia de antecedentes familiares de conducta suicida. Sin embargo en el resto de los grupos predomina menor frecuencia de antecedentes. Presentan antecedentes de conducta suicida en la familia con mayor frecuencia las amas de casa y los empleados. En los grupos de estudiantes y funcionarios es significativa la ausencia de antecedentes de conducta suicida.

Tabla 73. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y características sociodemográficas.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Nivel educativo	<i>Estudios primarios</i>	63,1%	46,7%	P=0,010
	<i>Resto de estudios</i>	36,9%	53,3%	
Profesión	<i>Ama de casa</i>	31,3%	17%	$X^2=14,325$; $gl=5$; $p=0,014$
	<i>Estudiante</i>	7,5%	22,3%	
	<i>Obrero</i>	9%	9,8%	
	<i>Empleado</i>	46,3%	40,6%	
	<i>Funcionario</i>	1,5%	2,9%	
	<i>Profesión liberal</i>	4,5%	7,4%	

7.1.3.2 Historia médico-quirúrgica del paciente y sus familiares

No existe asociación estadísticamente significativa entre los ingresos médico-quirúrgicos y la existencia de antecedentes familiares de conducta suicida ($p=0,338$).

Por el contrario sí se han visto relacionados dichos antecedentes con los antecedentes de ingresos médicos ($p=0,026$). Los pacientes que carecen de estos antecedentes familiares presentan con más frecuencia ingresos médicos previos que los que tienen antecedentes. Sin embargo los ingresos quirúrgicos, no presentaron ninguna relación significativa con la variable a estudio.

La enfermedad somática no está relacionada con los antecedentes familiares de conducta suicida (Estadístico exacto de Fisher =0,889). Ninguna de las enfermedades somáticas estudiadas resultó significativa respecto a dichos antecedentes, así ni la enfermedad infecciosa (estadístico de fisher =0,456), ni

las enfermedades neurológicas ($p=0,755$), ni endocrinológica ($p=1$), ni hematológica ($p=0,547$), ni cardiovasculares (fisher= $0,455$), ni respiratorias (fisher= 1), ni digestivas (fisher= $0,609$), ni dermatológicas (fisher= $0,375$), ni las que afectan a los órganos sensoriales ($p=0,087$). Tampoco el seguimiento de un tratamiento para estas enfermedades somáticas en el paciente estuvo estadísticamente relacionado con los antecedentes familiares de conducta suicida (estadístico de Fisher $0,154$).

7.1.3.3 Enfermedades y tratamientos recibidos por el paciente

No existe asociación estadísticamente significativa entre la existencia de antecedentes psiquiátricos en general en el paciente y la de antecedentes familiares de conducta suicida ($p=0,401$). Los ingresos psiquiátricos en el último año, tampoco se relacionaron con los antecedentes en la familia de conducta suicida.

Respecto al tratamiento psiquiátrico recibido, ni el tratamiento con benzodiazepinas (Estadístico de Fisher $0,281$) ni el tratamiento con antidepresivos (Estadístico de Fisher $=0,077$) se relacionaron con los antecedentes familiares de conducta suicida. Sin embargo el seguimiento farmacológico sí fue significativo con neurolépticos (Estadístico de Fisher $=0,032$) y estabilizadores de ánimo (Estadístico de Fisher $=0,044$). En los pacientes con antecedentes familiares es más frecuente no tomar ninguno de estos tratamientos, mientras que en los grupos estudiados de pacientes suicidas sin antecedentes familiares de conducta suicida, predomina el seguimiento de tratamiento neuroléptico o estabilizador, de forma estadísticamente significativa.

Tabla 74. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y tratamientos recibidos

		Antecedentes familiares de conducta suicida	Sin antecedentes familiares de conducta suicida	
Tratamiento con neurolépticos	Sí	16,8%	26,6%	Estadístico de Fisher $=0,032$
	No	73,4%	84,6%	
Tratamiento con estabilizadores del ánimo	Sí	3,2%	7,8%	Estadístico de Fisher $=0,044$
	No	92,2%	97,4%	

RESULTADOS

7.1.3.4 Asistencia recibida

Existe asociación estadísticamente significativa entre los ingresos en psiquiatría y la existencia de antecedentes familiares de conducta suicida ($p=0,077$). En los pacientes con antecedentes familiares de conducta suicida es más frecuente la existencia de antecedentes de ingresos psiquiátricos (46%). En el grupo de los pacientes que carecían de dichos antecedentes entre sus familiares eran también menos frecuentes los ingresos psiquiátricos. También las visitas a urgencias se relacionaron ($X^2=8,157$; $gl=3$; $p=0,043$). Los pacientes que no tenían antecedentes de conducta suicida, en su mayoría, nunca habían acudido a urgencias o no lo habían hecho en este año (o iban más de tres veces en el último año) y los que tenían antecedentes presentaban con más frecuencia visitas menos de tres veces en el último año.

El seguimiento no se relacionó con la historia familiar de conducta suicida en los pacientes de la muestra con intentos de suicidio ($X^2=2,201$; $gl=3$; $p=0,532$).

Tabla 75. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y asistencia recibida.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Ingresos en psiquiatría	<i>Sí</i>	46%	35,8%	Fisher $p=0,067$
	<i>No</i>	54%	64,2%	
Visitas a urgencias	<i>Nunca</i>	24,6%	37,2%	$P=0,043$
	<i>No en este año</i>	21,5%	23,6%	
	<i>Este año menos de tres</i>	38,5%	22,9%	
	<i>Este año más de tres</i>	15,4%	16,3%	

7.1.3.5 Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares de enfermedad mental se relacionaron de forma estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de conducta suicida (estadístico de Fisher $< 0,001$). Analizando los distintos diagnósticos psiquiátricos en la familia, los abusos de sustancias no se relacionaron con los antecedentes familiares de conducta suicida (Estadístico de Fisher $=0,188$). Sin embargo los resultados en trastornos psicóticos (Estadístico de Fisher $= 0,002$),

trastornos depresivos (Estadístico de Fisher < 0,001), otros diagnósticos (Estadístico de Fisher < 0,001) y enfermedad psiquiátrica no especificada (Estadístico de Fisher = 0,005) se relacionaron de forma estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de conducta suicida. En todos estos trastornos predomina en el grupo de pacientes con antecedentes en la familia de conducta suicida, el tener minoría de antecedentes de cualquiera de estos trastornos.

Tabla 76. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes de conducta suicida y antecedentes familiares psiquiátricos

		Antecedentes familiares de conducta suicida	No antecedentes familiares	
A. Familiares de enfermedad mental	<i>Si</i>	82,3%	27,4%	Estadístico de Fisher < 0,001
	<i>No</i>	17,7%	72,6%	
A. Familiares de psicosis	<i>Si</i>	12,9%	2,9%	Estadístico de Fisher = 0,002
	<i>No</i>	87,1%	97,1%	
A. familiares de depresión	<i>Si</i>	40,3%	11,1%	Estadístico de Fisher < 0,001
	<i>No</i>	59,7%	88,9%	
A. familiares de otros trastornos	<i>Si</i>	21%	3,6%	Estadístico de Fisher < 0,001
	<i>No</i>	79%	96,4%	
A. familiares no especificados	<i>Si</i>	9,7%	1,9%	Estadístico de Fisher = 0,005
	<i>No</i>	90,3%	98,1%	

7.1.3.6 Problemas psicosociales y ambientales

No existe asociación estadísticamente significativa entre el grado de actividad funcional basal y el tener antecedentes familiares de conducta suicida ($\chi^2=0,69$; $gl=2$; $p=0,966$).

7.1.3.7 Valoración de la conducta suicida

Los intentos de suicidio previos en la historia personal del paciente no se relacionaron con la existencia en la familia de antecedentes de conducta suicida ($p=0,341$). Sin embargo al estudiar los intentos de suicidio en el último año, estos sí resultaron estar estadísticamente relacionados con los antecedentes en la familia de conducta suicida ($p=0,039$). De forma que, en los

pacientes con antecedentes de conducta suicida en la familia es predominante la aparición de intentos de suicidio en el último año (43,1%).

En cuanto a la planificación de la conducta no apareció ninguna variable relacionada con los antecedentes familiares de conducta suicida: ni el tener un plan determinado de suicidio ($p=0,145$), ni la intención de repetir el intento (Estadístico de Fisher 0,551), ni los planes de futuro (estadístico de fisher 0,407), ni la meditación previa ($p=0,153$), ni la previsión de salvamento ($p=0,294$) ni la posibilidad de ser descubierto ($p=0,083$) resultaron estadísticamente significativas. Lo mismo ocurrió con variables relacionadas con la intencionalidad: si el paciente creía previamente que el método funcionaría ($p=0,360$), si experimentó alivio al sobrevivir ($p=0,087$), el dejar mensaje de despedida ($p=0,205$), el aislamiento en el momento de la tentativa ($X^2=5,396$; $gl=2$; $p=0,067$) o la crítica que el paciente hace del intento ($X^2=2,100$; $gl=3$; $p=0,552$).

La orientación futura sí se relacionó de forma estadísticamente significativa con los antecedentes de conducta suicida en la familia ($X^2=8,971$; $gl=3$; $p=0,030$). Los pacientes con antecedentes familiares tienen con más frecuencia planes no reales de futuro o han puesto sus asuntos en orden. Sin embargo aquéllos que carecen de antecedentes presentan sobre todo planes realistas o ningún plan de futuro. También el haber meditado un plan de suicidio se relacionó ($p=0,050$) con la variable que se estudia, de forma que, los pacientes que tienen antecedentes presentan con más frecuencia un plan de suicidio (88,1%) y los que carecen de dicha carga familiar, en su mayoría no han ideado la manera de quitarse la vida (21%). En relación con estas dos variables también resultó significativa otra de las características que se consideran de mayor riesgo suicida en la evaluación clínica: el método empleado ($X^2=7,734$; $gl=2$; $p=0,021$). Los resultados en cuanto a la utilización de la intoxicación son similares en ambos grupos, sin embargo en el grupo con carga familiar predominaba la precipitación respecto a los que carecían de antecedentes en los que era más frecuente los cortes. También el tiempo transcurrido y la probabilidad de intervención, resultaron significativas ($X^2=6,164$; $gl=2$; $p=0,046$). En el grupo en el que existen antecedentes familiares la intervención es improbable mientras que en el que no hay dichos antecedentes la actuación médica para salvar la vida es probable o imposible.

No obstante muchas de las variables que también se relacionan con la seriedad ($X^2=5,174$; $gl=2$; $p=0,075$) como el conocimiento de la letalidad del método ($X^2=4,806$; $gl=2$; $p=0,090$) y que aumentarían el riesgo, no resultaron estadísticamente significativas. Así las precauciones tomadas para no ser encontrado ($X^2=1,720$; $gl=2$; $p=0,423$), la petición de ayuda ($X^2=3,799$; $gl=2$; $p=0,150$), la preparación activa del intento ($X^2=3,161$; $gl=2$; $p=0,206$), la comunicación de la intención ($X^2=0,037$; $gl=2$; $p=0,982$), y el propósito del intento ($X^2=1,152$; $gl=2$; $p=0,562$) no se relacionaron con la carga familiar de conducta suicida.

Tampoco tuvieron relación estadísticamente significativa con los antecedentes familiares de conducta suicida las variables relacionadas con la visión de la muerte ($X^2=1,475$; $gl=2$; $p=0,478$), la expectativa de resultado mortal ($X^2=1,852$; $gl=2$; $p=0,396$) y la actitud acerca de la muerte ($X^2=1,639$; $gl=2$; $p=0,441$).

Ni el grado de premeditación del intento ($X^2=1,033$; $gl=2$; $p=0,597$), ni dejar una nota de despedida (Estadístico de Fisher =0,118), ni la concepción de la intervención médica ($X^2=1,800$; $gl=2$; $p=0,407$), ni la reacción a la tentativa ($X^2=3,223$; $gl=2$; $p=0,200$), se relacionaron tampoco con la presencia de conducta suicida en los familiares de los pacientes de la muestra.

En cuanto al consumo de tóxicos no existió relación en esta muestra entre el consumo de alcohol en el intento y la existencia de antecedentes familiares de conducta suicida ($X^2=0,808$; $gl=3$; $p=0,848$) y tampoco la desorientación por drogas y alcohol resultó significativa ($p=1$). Lo mismo ocurrió con la sintomatología disociativa como el mutismo ($p=0,606$) o la desorientación por el estado emocional ($p=1$) que no se relacionaron con los antecedentes objetivo del estudio.

Tabla 77. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y valoración de la conducta suicida.

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Plan meditado	Si	88,1%	78,9%	P=0,05
	No	11,9%	21,1%	
Método	Intoxicación	82,1%	82,7%	X ² =7,734 ; gl=2; p=0,021
	Cortes	6%	12,6%	
	Precipitación	11,9%	4,7%	
Tiempo transcurrido supone	Intervención probable	63,1%	70,5%	X ² =6,164 ; gl=2; p=0,046
	Intervención improbable	21,5%	23%	
	Intervención imposible	15,4%	6,6%	
Intentos en el último año	Sí	43,1%	31,1%	P=0,039 X ² =8,971; gl=3; p=0,03
	No	56,9%	68,9%	
Orientación futura	No planes de futuro	47,6	48,6%	X ² =8,971; gl=3; p=0,03
	Planes no reales	19%	12,8%	
	Planes realistas	31,7%	38,6%	
	Ha puesto recientemente sus asuntos en orden	1,6%	0%	

7.1.3.8 Juicio clínico y actitud

El tener un diagnóstico en urgencias no se relacionó con los antecedentes familiares de conducta suicida (Estadístico de Fisher =1). Ninguno de los grupos de la CIE, para la clasificación de los trastornos mentales, se relacionó, tampoco, con dichos antecedentes: trastorno orgánico (Estadístico de Fisher= 1), abuso de sustancias (Estadístico de Fisher= 0,349), trastornos del humor (Estadístico de Fisher =0,219), trastornos psicóticos (Estadístico de Fisher =0,176), trastornos de ansiedad (Estadístico de Fisher =0,231), trastornos psicosomáticos (Estadístico de Fisher =0,547), trastornos de personalidad (Estadístico de Fisher =0,246), trastornos del desarrollo (Estadístico de Fisher =1), ni trastornos de la infancia (Estadístico de Fisher =1).

El apoyo que la familia proporciona al paciente con un intento de suicidio resultó estadísticamente significativo en relación con los antecedentes familiares de conducta suicida (Estadístico de Fisher 0,035). En el grupo de

pacientes con conducta suicida en la familia es más frecuente encontrar familias reticentes a colaborar, en comparación con el grupo de pacientes sin estos antecedentes en los que predomina la colaboración de los familiares.

La fiabilidad del paciente resultó estadísticamente significativa respecto a los antecedentes familiares de conducta suicida ($X^2=14,56$; $gl=3$; $p=0,02$) de forma que los pacientes con antecedentes presentan mayoritariamente buena fiabilidad o crean incertidumbre y los que no tienen carga familiar presentan pobre o adecuada fiabilidad. De acuerdo con esto en la confianza del examinador también aparece una confianza más alta en el grupo con antecedentes de forma estadísticamente significativa ($X^2=9,363$; $gl=3$; $p=0,025$). La oposición del paciente a dar información, no resultó sin embargo significativa respecto a los antecedentes en la familia de conducta suicida ($X^2=3,385$; $gl=3$; $p=0,336$)

De acuerdo con las variables previas, la estimación global de la escala resultó también significativa y así en el grupo con antecedentes la estimación es alta, y baja o moderada en los pacientes que carecen de familiares con antecedentes de conducta suicida ($X^2=5,984$; $gl=2$; $p=0,050$).

Tabla 78. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y juicio clínico y actitud

		Antecedentes familiares de intento de suicidio	No antecedentes familiares	
Fiabilidad	<i>Incertidumbre</i>	4,6%	2,1%	$X^2=14,567$; $gl=3$; $p=0,02$
	<i>Pobre</i>	18,5%	32,5%	
	<i>Adecuada</i>	24,6%	34,6%	
	<i>Buena</i>	52,3%	30,9%	
Confianza	<i>No responde</i>	5,5%	2,6%	$X^2=9,363$; $gl=3$; $p=0,025$
	<i>Baja</i>	7,3%	23,2	
	<i>Moderada</i>	38,2%	38,4%	
	<i>Alta</i>	49,1%	35,8%	
Estimación global de la escala	<i>Baja</i>	9,7%	15,7%	$X^2=5,984$; $gl=2$; $p=0,050$
	<i>Moderada</i>	29%	39,4%	
	<i>Alta</i>	61,3%	44,8%	
Apoyo familiar	<i>Reticente</i>	44,7%	26,9%	Estadístico de Fisher =0,035
	<i>Colabora</i>	55,3%	73,1%	

7.1.4 Análisis multivariante

7.1.4.1 Antecedentes familiares de intento de suicidio

El modelo de regresión logística aplicado incluía las variables asociadas a la existencia de antecedentes familiares de intento de suicidio significativas en el análisis univariante. Así se incluyeron las variables: ingresos psiquiátricos previos, visitas a urgencias, intentos de suicidio en el último año, orientación futura, plan meditado, método, tratamiento con neurolépticos, tratamiento con estabilizadores, antecedentes familiares de trastornos psicóticos, antecedentes familiares de trastornos depresivos, antecedentes familiares de otros trastornos mentales, antecedentes familiares de enfermedad mental no especificada, apoyo familiar, actos finales y concepción de la intervención médica.

El modelo obtenido presentaba un buen ajuste (Hosmer-Lemeshow Chi-cuadrado= 2,295; gl= 3p=0,513) y clasificaba correctamente al 92,9% de los casos con una sensibilidad del 98,2% y una especificidad del 30,4%. Las variables incluidas en la ecuación eran: no usar estabilizadores del ánimo (chi2 Wald=5,336; gl=1; p=0,021; OR=0,135; IC95% 0,025-0,738), no tener antecedentes familiares de psicosis (chi2 Wald=11,622; gl=1; p=0,01; OR=12,172; IC95% 2,893-51,209), no tener antecedentes familiares de depresión (chi2 Wald=10,037; gl=1; p=0,002; OR=6,075; IC95% 1,990-18,546), no tener antecedentes familiares de otras enfermedades psiquiátricas (chi2 Wald=3,304; gl=1; p=0,069; OR=4,133; IC95% 0,895-19,093), no tener antecedentes de trastorno mental sin especificar (chi2 Wald=4,318; gl=1; p=0,038; OR=7,873; IC95% 1,124-55,127), la colaboración de la familia (chi2 Wald=4,117; gl=1; p=0,042; OR=2,870; IC95% 1,037-7,947) y la ausencia de actos finales (chi2 Wald=3,805; gl=1; p=0,051; OR=2,191; IC95% 0,996-4,817). Por tanto los pacientes con más probabilidad de tener antecedentes familiares de intentos de suicidio son aquellos en cuyo intento no hay actos finales (por ejemplo redactar el testamento), no hay colaboración de la familia respecto al intento, estén en tratamiento con estabilizadores y no tengan antecedentes familiares de esquizofrenia, ni antecedentes familiares de de trastornos afectivos, ni antecedentes familiares de otros trastornos mentales ni antecedentes familiares de trastornos mentales no especificados.

Tabla 79. Modelo de regresión logística para intentos de suicidio

	Chi2 Wald	Gl	P	OR	IC 95%	IC 95%
No uso de estabilizadores	5,336	1	,021	,135	,025	,738
No antecedentes familiares psicosis	11,622	1	,001	12,172	2,893	51,209
No familiares de depresión	10,037	1	,002	6,075	1,990	18,546
No familiares de otras	3,304	1	,069	4,133	,895	19,093
No familiares no especificado	4,318	1	,038	7,873	1,124	55,127
Colabora apoyo familiar	4,117	1	,042	2,870	1,037	7,947
No Actos finales	3,805	1	,051	2,191	,996	4,817
Constante	5,203	1	,023	,106		

7.1.4.2 Antecedentes familiares de suicidio consumado

El modelo de regresión logística incluía las variables asociadas a la existencia de antecedentes familiares de suicidio consumado significativos en el análisis univariante. Así se utilizaron las variables: visitas a urgencias, ingresos psiquiátricos, ingresos médico-quirúrgicos, la existencia de un plan determinado, sensación de alivio tras el intento, tratamiento con estabilizadores del ánimo, antecedentes familiares de depresión, precauciones, actos finales, preparación activa, propósito y grado de premeditación. El modelo obtenido presentaba un buen ajuste (Hosmer-Lemeshow Chi-cuadrado= 0,316; gl= 2; p=0,854), y clasificaba correctamente al 89,9% de los casos con una sensibilidad del 97,8% y una especificidad del 26,5%. Las variables incluidas en la ecuación eran: preparación activa (chi2 Wald=3,821; gl=1; p=0,051; OR=0,350; IC95% 0,122-1,003), propósito de manipular el ambiente (chi2 Wald=3,207; gl=1; p=0,073; OR=0,400; IC95% 0,147-1,090), no tener antecedentes familiares de depresión (chi2 Wald=4,604; gl=1; p=0,0321 OR=2,876; IC95% 1,096-7,551) y no estar en tratamiento con fármacos

RESULTADOS

estabilizadores (chi2 Wald=6,281; gl=1; p=0,012; OR=0,185; IC95% 0,049-0,692).

Por tanto los pacientes con más probabilidad de tener antecedentes familiares de suicidio consumado son aquellos en cuyo intento no exista propósito de manipular ni una preparación activa, no estén en tratamiento con estabilizadores y no tengan antecedentes familiares de trastornos afectivos.

Tabla 80. Modelo de regresión logística para suicidio consumado

	chi2 Wald	Gl	p	OR	IC 95%	IC 95%
Preparación activa	3,821	1	,051	,350	,122	1,003
Propósito manipular	3,207	1	,073	,400	,147	1,090
No antecedentes familiares de depresión	4,604	1	,032	2,876	1,096	7,551
No tto con estabilizadores	6,281	1	,012	,185	,049	,692
Constante	,166	1	,684	,727		

7.1.4.3 Antecedentes familiares de conducta suicida

Se creó un modelo de regresión logística con las variables que en el análisis univariante fueron significativas para antecedentes familiares de conducta suicida : los ingresos psiquiátricos, visitas a urgencias, intentos de suicidio en el último año, orientación futura, la existencia de un plan meditado, el método, el tratamiento con neurolépticos y estabilizadores, los antecedentes familiares de psicosis, los antecedentes familiares de depresión, los antecedentes en la familia de otras enfermedades psiquiátricas distintas a las anteriores, los antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica no especificada y el apoyo familiar .

El modelo obtenido presentaba un buen ajuste (Hosmer-Lemeshow Chi-cuadrado= 0,727; gl=3 p=0,867), y clasificaba correctamente al 89,9% de los casos con una sensibilidad del 97,8% y una especificidad del 26,5%. Las variables incluidas en la ecuación eran: el método (chi2 Wald=4,845; gl=2; p=0,089), en el que la intoxicación frente a disparos o ahorcamiento resultó en un incremento del riesgo de 2,85 de tener antecedentes familiares de suicidio (chi2 Wald=3,400; gl=1; p=0,065; OR=0,285; IC95% 0,075-1,082) y la intoxicación frente a los cortes (chi2 Wald=3,601; gl=1; p=0,058; OR=0,082;

IC95% 0,006-1,086), no estar en tratamiento con estabilizadores (chi2 Wald=8,426; gl=1; p=0,04; OR=0,081; IC95% 0,015- 0,442), no tener antecedentes familiares de psicosis (chi2 Wald=10,142; gl=1; p=0,001; OR=2,323; IC95% 2,323-34,500), no tener antecedentes familiares de depresión (chi2 Wald=14,021; gl=1; p<0,001; OR=5,815; IC95% 12,314-14,612), no tener antecedentes familiares de otras enfermedades psiquiátricas (chi2 Wald=9,005; gl=1; p=0,003; OR=6,824; IC95% 1,947-23,924), no tener antecedentes familiares de trastorno mental no especificado (chi2Wald= 8,732; gl=1; p=0,003; OR=12,184; IC95% 2,321-63,971).

Por tanto los pacientes con más probabilidad de tener antecedentes familiares de conducta suicida son aquellos cuyo intento de suicidio sea con intoxicación o cortes, no estén en tratamiento con estabilizadores y no tengan antecedentes familiares de esquizofrenia, ni de trastornos afectivos, ni de otros trastornos mentales ni antecedentes familiares de trastornos mentales no especificados.

Tabla 81. Regresión logística

	Chi2 Wald	Gl	p	OR	IC 95%	IC 95%
método	4,845	2	,089			
Intoxicación/d isparos- ahorcamiento	3,400	1	,065	,285	,075	1,082
Intoxicación frente a cortes	3,601	1	,058	,082	,006	1,086
No tto estabilizadores	8,426	1	,004	,081	,015	,442
No antecedentes familiares de psicosis	10,14 2	1	,001	8,953	2,323	34,500
No antecedentes familiares de depresión	14,02 1	1	,000	5,815	2,314	14,612
No antecedentes familiares de otras	9,005	1	,003	6,824	1,947	23,924
No antecedentes familiares de trastorno mental no especificado	8,732	1	,003	12,184	2,321	63,971
Constante	,252	1	,616	1,711		

7.2 Minería de datos

7.2.1 Selección de características

7.2.1.1 Heredabilidad en intento de suicidio

Dentro de la selección de características los cuatro métodos *filter* utilizados determinan las variables más importantes para clasificar correctamente a los pacientes con antecedentes familiares de suicidio. Los cuatro modelos coinciden en las variables, sobre todo en las cinco primeras. Así además de la coherencia de la técnica se consigue una concordancia de los resultados con lo esperado según la literatura disponible y la experiencia clínica. Esto indica que los modelos son consistentes y por tanto que estas variables son efectivamente relevantes para identificar pacientes con antecedentes familiares de intentos de suicidio.

Así el consumo de alcohol en el intento, los antecedentes familiares de conducta suicida, el grado de actividad funcional basal, la fiabilidad, los antecedentes familiares de suicidio consumado. El consumo de alcohol en el intento resulta ser la variable más relevante, y de hecho ha sido una de las características más importantes en la literatura disponible acerca del suicidio. El grado de actividad funcional basal se relaciona con la adaptación en la vida del paciente y su funcionamiento. Esta variable resulta especialmente significativa por el papel que, en ella pudieran desempeñar los factores ambientales y quizá los factores tempranos. La variable relativa a la fiabilidad coincide con los resultados en el análisis multivariante y obedecería a la idea de que los pacientes con antecedentes son más graves y más fiables para el examinador.

Tabla 82. Mejores variables seleccionadas. Relevancia de cada variable de acuerdo con cada método para el problema Heredabilidad en Intento de Suicidio.

Fisher	Kolmogorov	MI (<i>Discriminante basado en información mutua</i>)	RFE (<i>Recursive Feature Extraction</i>)
Consumo de alcohol en el intento	Consumo de alcohol en el intento	Consumo de alcohol en el intento	Grado de actividad funcional basal
Antecedentes familiares de conducta suicida	Antecedentes familiares de conducta suicida	antecedentes familiares de conducta suicida	Consumo de alcohol en el intento
antecedentes familiares de suicidio consumado	Fiabilidad	Fiabilidad	Sensación de alivio
Confianza del examinador	Grado de actividad funcional basal	Antecedentes familiares de suicidio consumado	Antecedentes familiares de conducta suicida
Grado de actividad funcional basa	Estudios primarios	Actos finales	Diagnóstico de trastorno de personalidad en urgencias
Actos finales	Intentos de suicidio previos	Confianza del examinador	Intención de repetir
Fiabilidad	Intentos de suicidio en el último año	Orientación futura	Consumo de alcohol en el intento
Ingresos psiquiátricos previos	Confianza	Reacción ante el fracaso del intento	Ingresos médico-quirúrgicos
Estudios primarios	Visitas a urgencias en este año	Estudios primarios	Paro
antecedentes personales de trastornos de ansiedad	Convivencia con familia propia	Antecedentes personales de trastornos de ansiedad	Crítica
Diagnóstico en urgencias de trastornos de ansiedad	Estimación global de la escala	Diagnóstico en urgencias de trastornos de ansiedad	COU
Estimación global de la escala	Edad	Estimación global de la escala	Salario
Visitas a urgencias en este año	Antecedentes familiares de suicidio consumado	Ama de casa	Tratamiento de enfermedad somática
Estudiante	Antecedentes familiares de intentos de suicidio	Visitas a urgencias en este año	Grado de actividad funcional basal
Convivencia con familia propia	Ama de casa	Método	antecedentes personales de abuso de sustancias
Ama de casa	Reacción ante el fracaso del intento	Convivencia con familia propia	antecedentes personales de trastornos de ansiedad
Intentos de suicidio en el último año	Médico que recopila los datos	Letalidad	Confianza

RESULTADOS

Fisher	Kolmogorov	MI (<i>Discriminante basado en información mutua</i>)	RFE (<i>Recursive Feature Extraction</i>)
Separado	Antecedentes personales de trastornos afectivos	Apoyo familiar	Consumo de sustancias de abuso en el intento
Grado de actividad funcional basal	Actos finales	Estudiante	Visitas a urgencias en el último año
antecedentes personales de trastornos afectivos	Ingresos previos en psiquiatría	Separado	Plan elaborado
Invalidez	Previsión de salvamento	Intentos de suicidio en el último año	Actitud acerca de la muerte
Paro	Estudiante	Grado de confusión del paciente en el intento	Conocía interacción entre fármacos y alcohol
antecedentes personales de abuso de sustancias	Aislamiento en el intento	Grado de premeditación	Diagnóstico trastorno de ansiedad en urgencias
Previsión de salvamento	Paro	Capacidad de la intervención médica para modificar el resultado fatal	Diagnóstico retraso mental en urgencias
Consumo de sustancias de abuso en el intento	Grado de actividad funcional basal	Oposición a revelar información	Método cortes

7.2.1.2 Heredabilidad en Suicidio Consumado

Dentro de la selección de características los cuatro métodos *filter* utilizados determinan las variables más importantes para clasificar correctamente a los pacientes con antecedentes familiares de intentos de suicidio. Los cuatro modelos coinciden en las variables, sobre todo en las cinco primeras. Del mismo modo que ocurre en el caso anterior se consigue una coherencia interna. Esto indica que los modelos son consistentes y por tanto que estas variables son efectivamente relevantes para identificar pacientes con antecedentes familiares de suicidio consumado.

De nuevo aparecen los antecedentes tanto de intentos como de suicidio consumado en la familia, variable que se ha seleccionado para incluir a los pacientes ya que los antecedentes son el objeto de este estudio. Aparece también el médico que entrevistó al paciente (aunque solo lo hace en el método RFE). Concuerdan en los primeros puestos de los cuatro métodos empleados de nuevo el GAF con la misma explicación que en el epígrafe anterior, el grado de premeditación, el tiempo para la intervención médica y el grado de premeditación, todas ellas variables clínicas para medir el riesgo que suponen un aumento de la letalidad y seriedad del intento.

Tabla 83. Mejores variables seleccionadas. Relevancia de cada variable de acuerdo con cada método para el problema Heredabilidad en Suicidio Consumado

Fisher	Kolmogorov	MI (<i>Discriminante basado en información mutua</i>)	RFE (<i>Recursive Feature Extraction</i>)
Antecedentes familiares de conducta suicida Antecedentes familiares de intentos de suicidio GAF Grado de premeditación Tiempo (probabilidad de intervenir) Preparación activa Estimación de la escala Antecedentes personales de abuso de sustancias Seguimiento psiquiátrico Seguimiento psiquiátrico Estudiante Ingresos psiquiátricos Antecedentes personales de trastornos afectivos Propósito Ingresos psiquiátricos Precauciones tomadas Diagnóstico de trastornos afectivos Convivencia con pareja	Antecedentes familiares de conducta suicida Grado de premeditación GAF Antecedentes familiares de intentos de suicidio Grado de actividad funcional basal Edad Tiempo (probabilidad de intervenir) Seguimiento psiquiátrico Estimación de la escala Preparación activa Propósito Seguimiento psiquiátrico en salud mental GAF antecedentes personales de trastornos afectivos Ingresos psiquiátricos Ingresos psiquiátricos Diagnóstico de trastornos afectivos Estimación global de la escala	Antecedentes familiares de conducta suicida Antecedentes familiares de intentos de suicidio Grado de premeditación GAF Tiempo (probabilidad de intervenir) Preparación activa Seguimiento Grado de actividad funcional basal Estimación global de la escala Estimación de la escala Precauciones tomadas Propósito antecedentes personales de abuso de sustancias Seguimiento psiquiátrico Confianza en el examinador Precipitación (meto todo) Antecedentes personales de trastornos afectivos Método utilizado	Médico que atendió al paciente Grado de actividad funcional basal Petición de ayuda Preparación activa Expectativa del paciente sobre el resultado mortal aislamiento Tiempo (probabilidad de intervenir) Seguimiento psiquiátrico Intentos de suicidio previos Conocimiento de la letalidad del método Diagnóstico de trastornos afectivos Paro Intención de repetir GAF Confianza en el examinador Activo (situación laboral) GAF analfabeto

RESULTADOS

Fisher	Kolmogorov	MI (<i>Discriminante basado en información mutua</i>)	RFE (<i>Recursive Feature Extraction</i>)
Casado	Convivencia con pareja	Ingresos psiquiátricos	antecedentes familiares de conducta suicida
Edad	Casado	Estudiante	precipitación
Precipitación (método)	Medios letales	Diagnóstico de trastornos afectivos	Visión de la muerte
Tratamiento psiquiátrico previo	Precauciones tomadas	Actos finales	Antecedentes de intentos en la familia
Grado de actividad funcional basal	Visitas a urgencias en este año	Convivencia con pareja	Antecedentes personales de trastornos afectivos
Antecedentes personales de trastornos psicosomáticos	Existencia de un plan determinado	Casado	Empleado
Medios letales	Ama de casa	Apoyo familiar	Visitas a urgencias en este año

7.2.2 Clasificadores

A continuación se muestra el resultado de aplicar criterios de clasificación a la selección de las características más relevantes. Concretamente, se han aplicado los métodos *Random-Forest* y *Forward-Selection*, que ya se explicaron en el apartado de metodología. *Random-Forest* nos permite, además de configurar un *ranking* de las variables más importantes, analizar las muestras extrañas (*outliers*) y la correlación entre las variables.

7.2.2.1 Heredabilidad en intento de suicidio

La tasa de error de *Random-Forest* usando todas las variables ha resultado 2.77%; este método tiene la ventaja con respecto a los anteriores de eliminar prácticamente la colinealidad. La matriz de confusión se muestra en la tabla 84. Esta tabla es análoga a las tablas 2x2 utilizadas en epidemiología para valorar la validez y precisión de las pruebas diagnósticas. Como puede verse el método presenta unos niveles de clasificación óptimos con muy pocos falsos positivos (13) y menos aun falsos negativos (1).

Tabla 84. Matriz de confusión

	Muestra	
Clasificador	No antecedentes familiares de intentos de suicidio	Antecedentes familiares de intentos de suicidio
No antecedentes familiares de intentos de suicidio	454	13
Antecedentes familiares de intentos de suicidio	1	38

Para definir la capacidad que tiene el método de predecir y clasificar un caso dentro de la muestra se utilizan los términos importancia (RF) y acierto (FS). La importancia confiere a las variables más representativas una relevancia que se explica en % de las variables obtenido (en este caso la variable consumo de alcohol en el intento tiene la importancia del 70% de las variables). Para clasificar las relevantes se toma el punto de inflexión de la curva en que la variación ya no tiene importancia significativa (no hay diferencias notables entre variables). En el acierto se refleja la probabilidad de clasificar bien al sujeto. Así la primera variable, en este caso el uso de alcohol, en el intento clasifica correctamente en el 92% de los casos. Con dos variables el 96% y así, sucesivamente. Las variables dejan de ser importantes cuando el porcentaje de acierto disminuye o no asciende.

RESULTADOS

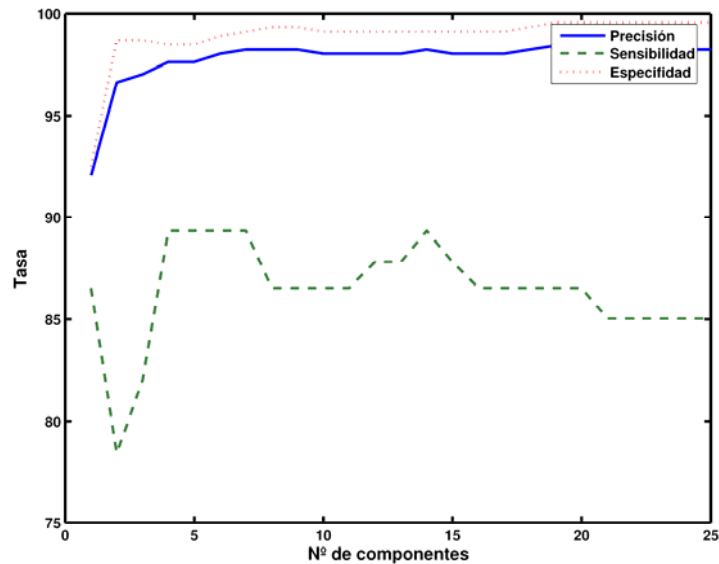
Tabla 85. Las 25 variables más relevantes (según Random Forest y F.S, con la importancia y el acierto).

Variable (R.F.)	Imp.	Variable (F.S.)	Acierto
1 Alcohol en el intento Consumo	69.978	Alcohol en el intento	92.0635
2 Antecedentes familiares de conducta suicida	26.304	Antecedentes familiares de conducta suicida	96.6270
3 Alcohol en el intento Intencionalidad del consumo en relación con el intento	21.417	Sensación de alivio	97.0238
4 Interacción sustancias	13.301	Actitud autista	97.6190
5 GAF	8.193	Médico que atendió al paciente	97.6190
6 Antecedentes familiares de suicidio consumado	7.759	Paro (situación laboral)	98.0159
7 Médico que atendió al paciente	7.072	Subsidio (situación laboral)	98.2143
8 Sensación de alivio al sobrevivir	6.582	Oposición a revelar información	98.2143
9 Edad	6.071	Mutismo	98.2143
10 Fiabilidad (IV)	5.910	Intención de repetir	98.0159
11 Letalidad	5.505	Convivencia con amigos	98.0159
12 Actitud autista	5.264	Ingresos psiquiátricos previos	98.0159
13 Seguimiento de tratamientos somáticos	5.226	Consumo de sustancias en el intento	98.0159
14 Intentos en el último año	5.174	Seguimiento de tratamientos somáticos	98.2143
15 Actos finales	5.065	Antecedentes personales de (TR infancia)	98.0159
16 Intención de repetir	4.376	Diagnóstico de trastornos de ansiedad	98.0159
17 Confianza en el examinador (1)	3.935	Antecedentes de enfermedades somáticas	98.0159
18 Consumo de sustancias en el intento	3.733	Existencia de algún diagnóstico (NO)	98.2143
19 antecedentes personales de trastorno orgánico	3.614	Indigente	98.4127
20 Crítica del intento	3.458	Fiabilidad (IV)	98.4127
21 Visitas a urgencias	3.435	antecedentes personales de f4	98.2143
22 Expectativas	3.320	antecedentes psiquiátricos	98.2143
23 Existencia de un plan determinado	3.223	Disparo (método)	98.2143
24 Intentos de suicidio en el último año	3.168	Si pensó que funcionaría	98.2143
25 Ingresos psiquiátricos previos	3.021	Baja (situación laboral)	98.2143

Las variables más importantes coinciden en la clasificación que ambos métodos hacen, lo que confiere consistencia interna y validez a los datos. La

variable más importante vuelve a ser el consumo de alcohol, trascendente en el suicidio según la investigación previa y que no resultó relevante en los análisis de la estadística tradicional aplicada a esta muestra. Otra variable relacionada con la intención del consumo de alcohol vuelve a resultar significativa, lo cual esta relacionado con la explicación anterior relativa al consumo de alcohol y el intento. También la sensación de alivio, variable clínica para medir el riesgo y que se relaciona con letalidad resultó importante, así como el GAF, que ha sido explicado en epígrafes anteriores. Otras características como el médico que atendió al paciente y la actitud mutista no aparecen como importantes en la literatura ni tampoco en el análisis multivariante.

Ilustración 36. Precisión, sensibilidad y especificidad en Forward Selection para la predicción en la historia familiar de suicidio



7.2.2.2 Heredabilidad en suicidio consumado

La tasa de error de *Random-Forest* usando las 25 variables más importantes ha resultado 25.05%. La matriz de confusión se refleja en la Tabla 86.

Tabla 86. Matriz de confusión

	Muestra	
Clasificador	No antecedentes familiares de intentos de suicidio	Antecedentes familiares de intentos de suicidio
No antecedentes familiares de intentos de suicidio	365	8
Antecedentes familiares de intentos de suicidio	119	15

RESULTADOS

Tabla 87. Las 25 variables más relevantes

	Variable	Importancia
1	Antecedentes familiares de conducta suicida	26.072
2	GAF	20.752
3	Antecedentes familiares de intentos	20.743
4	Edad	19.615
5	Tiempo transcurrido (posibilidad de intervenir)	18.493
6	Premeditación	16.342
7	Seguimiento previo	15.884
8	GAF	14.135
9	Preparación activa	12.916
10	Antecedentes personales de abuso de sustancias	11.903
11	Petición de ayuda	11.798
12	Ingresos médicos	11.696
13	Seguimiento en salud mental	11.339
14	Médico que atendió al paciente	10.921
15	GAF	9.731
16	FP	9.479
17	Diagnóstico trastornos afectivos	8.124
18	Diagnóstico abuso de sustancias	8.112
19	Ingresos psiquiátricos previos	7.983
20	Tratamiento psiquiátrico previo	7.561
21	Obrero	7.536
22	Separado	7.482
23	Baja laboral	7.302
24	Antecedentes personales de trastornos afectivos	6.737
25	Intentos previos	5.174

Las variables más importantes en los antecedentes familiares de suicidio consumado vuelven a ser los antecedentes familiares y el GAF, de forma coherente y coincidente con los análisis previos y de acuerdo a los resultados esperables.

8 Discusión

8.1 Representatividad de la muestra

Para comprobar que la muestra sea representativa en cuanto a las tentativas de suicidio en España, se compararán los datos de la presente investigación con otros estudios desarrollados en este país.

La edad media de los intentos fue de 35,4 años, cifra similar a la encontrada en mujeres por Baca-García (904) y por Sarró *et al.* (905) en la Unidad de Suicidiología del Hospital Clínico de Barcelona y también cercanas a las descritas en España en otros grupos (23;252;906) sin hacer distinción por sexos, y próximas a las encontradas en el estudio multicéntrico WHO/EURO llevado a cabo en trece países europeos entre 1989 y 1992 (314).

En cuanto al sexo, el 63,6% (n=343) de los casos eran mujeres frente al 36,4% (n=196) de varones, con una proporción mujer/ hombre de 1,75: 1. Estos datos concuerdan con la observación científica validada en múltiples estudios que afirma que las mujeres cometen más intentos de suicidio mientras que los varones realizan más suicidios consumados (3;3;35;195;246;267;907-909). En estos trabajos se objetiva una proporción variable que corresponde a que los varones consuman el suicidio entre 2 y 4 veces más frecuentemente que las mujeres, y éstas realizan intentos de suicidio con 2-3 veces más frecuencia que los varones (54;58;267;313;908;910-913). Los hallazgos de nuestra muestra también son similares al estudio WHO/EURO, que registra una relación mujer/hombre 1,5:1 en intentos de suicidio (314). Aunque los trabajos más recientes afirman que la tendencia es a igualar resultados en ambos sexos (312) los estudios en España, por el momento, siguen observando una mayor incidencia de intentos de suicidio femeninos (23;251;252;904;906).

En cuanto al estado civil, el 51,7% de los pacientes estaba soltero, el 32% casado, el 12,5% separado o divorciado y el 3,3% viudo. De acuerdo con los estudios previos, en todos los países analizados por el WHO/EURO (314), se observó una mayor incidencia de intentos de suicidio en hombres y mujeres divorciados frente a los que están casados. En los viudos existe un riesgo aún mayor, sobre todo en varones y en el primer año tras la muerte del cónyuge.

En cuanto a la información relativa al grupo de convivencia (con la familia propia el 44,2% y con la de origen, el 37,9%, los hallazgos obtenidos coinciden

en gran medida con los observados por Montejo *et al.* (914) y Franco *et al.* (906) en nuestro país.

Los resultados obtenidos confirman la mayor incidencia de intentos de suicidio en sujetos con estudios primarios (43% de los casos) presentados por otros autores en nuestro país (23;904;906). En el estudio WHO/EURO, aparecen más intentos de suicidio entre las personas que se encontraban en situación de desempleo y los que tenían peor nivel cultural. Es decir, alrededor de un 20% de los varones y un 12% de las mujeres que intentaban suicidarse estaban en paro y, aproximadamente el 57% tenía un nivel educativo bajo (312;314). En nuestra muestra, se encontraban en paro el 27,8%, en situación de invalidez el 6,3% y de incapacidad laboral temporal el 8,7%, y un 72,3% no supera los estudios de COU. Aún así la elevada proporción de individuos empleados (50,1%) y de individuos con estudios académicos superiores (17,4%), coincidente con otros estudios llevados a cabo en el mismo medio (23;904;905), debe ser valorado, al igual que el estudio WHO/EURO (314), teniendo en cuenta que son datos del medio urbano y presentan un sesgo respecto a la población rural (906).

Por lo que respecta a los antecedentes somáticos referidos por los casos en el presente trabajo, la frecuencia encontrada (46,0%) era ligeramente superior a las encontradas en otros estudios realizados en nuestro país por Franco *et al.* (30,8%) (906), Baca-García (38,5%)(904), Díaz-Sastre (41%)(23) y algo superior a los encontrados por Marín *et al.* (11%)(252).

La presencia de antecedentes personales psiquiátricos referida por los casos es del 75%, cifra similar a la observada en mujeres por Baca-García (73,3%) (904) y sin distinción en cuanto al sexo, por Franco *et al.* (70%) (906) y Díaz-Sastre (73,3%) (23). El porcentaje era claramente superior al obtenido por el grupo de Marín (42,9%) (252). En cuanto al diagnóstico previo obtenemos el mismo resultado que Marín *et al.* (252), Franco *et al.*(906), Baca-García (904) y Díaz-Sastre (23) con el predominio de los antecedentes de trastornos afectivos (31,4%%). En segundo lugar en frecuencia aparecieron los trastornos por abuso de sustancias (19,3%) y los trastornos de la personalidad (19,5%). Respecto al diagnóstico de psicosis (7,6%), se obtuvieron datos similares a los estudios de Baca-García (7,4%) (904) y Díaz-Sastre (7,4%) (23), más bajos

que los de Franco *et al.* (23,9%) (906) y superiores a los de Marín *et al.* (5,2%) (252).

En cuanto a los antecedentes familiares, más de la mitad (60,3%) de los pacientes de la muestra referían antecedentes familiares psiquiátricos, porcentaje similar al observado por Franco *et al.* (55,1%) (906) y superior al de Baca-García (36,4%) (904), y Díaz-Sastre (30,1%) (23).

Según trabajos previos, se confirma la hipótesis de que los antecedentes personales de intentos de suicidio aumentan el riesgo de nuevos intentos (45;58;915;916) y así en el estudio multicéntrico sobre trece países europeos de Schmidtke *et al.* (314), más de la mitad de los intentos de suicidio referían tentativas previas, de las que el 20% habían ocurrido en el año anterior. En la muestra objeto de análisis de esta tesis, tan sólo el 41,6% no presentaba antecedentes de intentos de suicidio, cifra superior a la encontrada en los estudios de Baca-García (33,8%) (904) y similar a la de Sarró *et al.* (43%) (905) en mujeres, y Díaz-Sastre (38,1%) (23) en ambos sexos. Este porcentaje es inferior al referido por Franco *et al.* (59,6%) (906) y Marín *et al.* (76%) (252). Entre los pacientes con intentos de suicidio previos (56,6%), el 32,8% había cometido una o dos tentativas previas, y alrededor de un 31,7% de la muestra había realizado un intento en el año previo, resultados algo inferiores a los observados por Baca-García (904) y Seguí (315).

Los antecedentes familiares de suicidio, objeto de este estudio, que se asocian con un aumento de riesgo de suicidio en cualquier momento de la vida (809;823) supusieron en la muestra estudiada un 4,3% de antecedentes de suicidio consumado y un 12,1% de intentos de suicidio, muy similares a los resultados obtenidos por Baca-García (5,4% antecedentes familiares de suicidio consumado y 12,3% de intentos de suicidio (904)) y por Franco *et al.* (5,6% de suicidio consumado y 6,1% de intentos de suicidio (906)), y más bajos que los de Sarró *et al.* (16% de suicidio consumado y 19% de intentos de suicidio (905)).

El método que resultó más frecuentemente elegido para realizar el intento de suicidio fue la intoxicación medicamentosa (81,4% de la muestra estudiada) dato coherente con la mayor parte de los trabajos disponibles (71,9% en Franco *et al.* (906) y 87,7% en Baca-García (904)). La crítica adecuada tras la tentativa la realizaron un 45,4% de los pacientes, porcentaje mayor al

observado por Franco *et al.* (56,4%) (906), pero similar al encontrado por Baca-García (44,6%) (904) y Díaz-Sastre (41,5%) (23). El número de suicidios violentos se situó en un 18,6% (un 12,2% cortes y un 5,6% precipitación) de la muestra, cifras similares a las de Baca-García pero mucho más bajas que las de Nieto, que encuentra un 60% de suicidios violentos (902) lo que probablemente tenga su origen en la distinta procedencia de la muestra, ya que la de Nieto se extrae de pacientes médico-quirúrgicos.

En cuanto al resto de los métodos usados en las tentativas Sarró y Nogué (45) observaron en 1987 en un Hospital de Barcelona que un 77% de los intentos se realizaban mediante intoxicación medicamentosa, fundamentalmente benzodiazepinas. Estos hallazgos coinciden con los obtenidos por Saiz y Montejo en su estudio de tentativas de suicidio en un hospital general (313), por Martínez-García *et al.* (917), por Marín-Lozano (252) y por Schmidtke *et al.* (314), en un estudio multicéntrico de la OMS en distintos países europeos y coinciden con la muestra presentada en la que un 81,4% de los intentos se realizaron mediante intoxicación.

El 89,2% de la muestra fue diagnosticado de algún tipo de trastorno mental en urgencias, porcentaje ligeramente superior al referido en los estudios de Díaz-Sastre (23) y Baca-García (904), lo que probablemente tenga su explicación en el empleo de un instrumento diagnóstico estandarizado (MINI) de mayor sensibilidad que la entrevista. El dato es similar a los obtenidos en la mayoría de los estudios epidemiológicos en los que se estima que entre un 90 y un 98% de los individuos con conducta suicida tienen un trastorno mental (51-59), sobre todo depresión, alcoholismo y esquizofrenia (3;54;107;138;246;327;918;919).

Las cifras coinciden con lo señalado en la muestra objeto del estudio en que aparecía diagnóstico de trastorno afectivo en un 40,8% de la muestra, trastorno por abuso de sustancias en un 23,7%, trastorno de la personalidad en un 29,1% y esquizofrenia en un 7,8%.

Con todos estos datos se puede afirmar que la muestra estudiada es representativa, en líneas generales ya que se ajusta a los estudios realizados en nuestro medio, y por tanto sus resultados son susceptibles de generalización.

8.2 Principales hallazgos

La presente tesis supone un paso más en la búsqueda de los determinantes de la herencia de la conducta suicida. Han sido numerosos los trabajos de investigación centrados en las bases biológicas del suicidio, y múltiples los estudios genéticos, sobre todo en relación con la disfunción serotoninérgica.

8.2.1 La importancia del suicidio: cifras

Las cifras calculadas por la OMS en suicidios consumados en todo el mundo (un millón de personas en el año 2000), suponen mayor número de muertos que los producidos por las guerras o los accidentes de tráfico. Las cifras son variables según los países y su fiabilidad en algunos es además muy baja. En cuanto a las tentativas de suicidio se estiman cifras 10 o 20 veces superiores a las reflejadas para los suicidios consumados, lo que posiciona a la conducta suicida entre una de las causas de mayor morbi-mortalidad y calidad de vida perdida en el momento actual. Dado que en un 95% de los suicidios consumados se objetiva enfermedad mental previa, muchos son los esfuerzos para prevenir esta conducta a través del tratamiento de la enfermedad mental de base. Otras variables, ampliamente explicadas en epígrafes anteriores resumen estos factores de riesgo implicados. Entre las características del paciente que favorecen que cometa un suicidio se encuentran los antecedentes familiares. Este subgrupo de pacientes parece tener otras características clínicas y quizá sea susceptible de otras intervenciones en prevención.

8.2.2 La importancia de la genética para resolver el origen de las enfermedades y aclarar clasificaciones en psiquiatría

El gran avance de la genética médica y los nuevos conceptos genéticos (proteómica, epigenética...) permiten esperar un desarrollo aplicable también en psiquiatría. Estos modelos podrían explicar la heredabilidad poligénica y la variabilidad de los trastornos mentales, así como la influencia del estrés sobre la patoplastia y la herencia de estas enfermedades acabando con las teorías deterministas y aportando un modelo completo y coherente con el concepto de enfermedad actual. La era genómica propone investigar un origen biológico, genético de las enfermedades que se corresponde con sus manifestaciones, su tratamiento y su prevención. Los endofenotipos aparecen como las vías de identificación de esos factores o variables mediante las cuales un fenotipo se

manifiesta en un grupo de pacientes, y que harían posible al clínico identificar de forma satisfactoria una enfermedad y un tratamiento. El problema de las categorías nosológicas en psiquiatría también se valdría de este modelo para, al fin clasificar los trastornos mentales según su correlato biológico.

8.2.3 Estudio de la agregación familiar y ciertos genes, sobre todo los relacionados con la serotonina

Sin embargo aún son muy escasos los estudios en relación a posibles endofenotipos de la conducta suicida. En los únicos dos trabajos disponibles se han propuesto fenotipos basados en la etiología del suicidio descrita en investigaciones anteriores pero no se han llegado a aplicar estos modelos en genes concretos. Es decir se han propuesto algunos fenotipos pero no se han identificado aún endofenotipos, estrictamente.

Courtet (869) propone una relación entre el genotipo serotoninérgico-fenotipo en el suicidio que estaría mediada por algunos genes relevantes en la investigación del suicidio: el gen de la triptófano-hidroxilasa (TPH-1), el gen transportador de la serotonina y la MAOA. La modulación y expresión de estos rasgos agresivos, de ira, de paso al acto estarían mediados por distintos factores ambientales que intervendrían en la patoplastia del suicidio y su heterogeneidad. Por otro lado Turecki, en un estudio reciente (877), propone un endofenotipo basado en la conducta impulsiva-agresiva. Los autores proponen que estos rasgos pueden mediar la transmisión genética del suicidio, o al menos hacerlo en un subgrupo de pacientes suicidas (precisamente los que manifiestan este tipo de conductas)(877). Al poner en conexión esta hipótesis con la del déficit serotoninérgico que caracteriza por un lado a la conducta suicida, y por otro a la impulsividad y agresividad y que los autores relacionan con experiencias adversas en la primera infancia y con depresión se podría configurar un endofenotipo del suicidio.

A diferencia de estos dos trabajos, el presente supone la definición de endofenotipos tanto para los antecedentes de intentos, como para los antecedentes de suicidio consumado y los antecedentes de conducta suicida. En él se pretenden definir endofenotipos tras el estudio de múltiples variables que se han relacionado con el suicidio y que podrían mediar su herencia.

La búsqueda de endofenotipos en el suicidio obedece al interés acerca de la etiología de la enfermedad que reúna las causas genéticas y biológicas, en

general, lo que permitiría definir mejor los trastornos, tratarlos de forma más dirigida y prevenirlos de acuerdo a sus características fundamentales. Esta línea de investigación ha dado ya buenos resultados en la aplicación a otras enfermedades mentales, fundamentalmente esquizofrenia (749;769;757;775;778) pero también en trastornos afectivos (745;750;760;761), Alzheimer (762), déficit de atención e hiperactividad (763) y trastornos de la personalidad (764), en los que los estudios de ligamiento y asociación han tenido ciertos resultados. La elección de los endofenotipos se ha ayudado del desarrollo de modelos animales y subclasificaciones clínicas.

8.2.4 Influencia de ciertos factores ambientales en el suicidio, y la susceptibilidad genética

La interacción genoma-ambiente se expresa como vulnerabilidad al estrés en individuos con riesgo genético de padecer una enfermedad, relación ampliamente estudiada en distintas enfermedades (714;716;717), entre ellas el suicidio. Entre los escasos trabajos acerca de ambiente y suicidio el más relevante es el realizado por Caspi *et al* que describe cómo el polimorfismo funcional del gen transportador (SLC6A4) de la serotonina (5HTT) media en la vulnerabilidad del individuo a padecer depresión y conducta suicida en relación con acontecimientos vitales estresantes (660). La influencia de los factores estresantes resultó significativa en los individuos con el alelo s en su genotipo, de forma que aquellos que habían tenido experiencias adversas y portaban el alelo corto, presentaban mayor prevalencia de depresión, suicidio e ideas autolíticas que los que no tenían antecedentes traumáticos (incluidos factores en la infancia temprana) (860). En esta línea, el trabajo de Mitterdofer-Rutz *et al* evidencia la influencia de factores ambientales intrauterinos en el riesgo de suicidio futuro del individuo (803) a través del análisis de ciertas características maternas, del feto al nacer y sociodemográficas.

Con este estudio podría comenzar un nuevo enfoque en la investigación de factores ambientales, centrado en circunstancias perinatales, características de los padres y estilo educativo aunque todavía falta hacer una clara distinción entre lo genético y lo ambiental en todas estas interacciones. Sería necesario descartar la influencia en los resultados de la psicopatología materna, la agregación en la familia de suicidio y enfermedad mental, y su influencia en el nivel socioeconómico. También las sustancias de abuso, o fármacos

consumidos por la madre durante la gestación. Otra opción es que el estrés durante el embarazo sea capaz de producir cambios epigenéticos y alterar la expresión proteica, activando o desactivando genes como demuestran ciertos estudios en modelos animales. Como conclusión el estudio de estos factores perinatales se plantea como crucial para la investigación de los factores ambientales implicados en la genética del suicidio.

En nuestra línea de investigación se ha verificado, en otros trabajos la existencia de una asociación entre la conducta suicida y el gen del 5-HTT, y que esta asociación esta muy influida por el sexo de forma que las mujeres presentan un mayor riesgo de intento de suicidio si presentan la formula S (865). También se ha verificado la relación existente entre el ciclo menstrual y la conducta suicida (727;866-868) durante la fase perimenstrual, momento en el que las hormonas sexuales femeninas están más bajas. En dicha muestra se comprobó como la separación temprana del padre se relaciona con el alelo LL del gen 5-HTT y el maltrato tanto físico como sexual se relaciona con los antecedentes familiares de conducta suicida.

8.2.5 Minería de datos como técnica idónea para la investigación en psiquiatría

La minería de datos ha resultado ser una técnica aplicable en el avance de la investigación en Psiquiatría. Aporta mayor precisión, y un manejo más completo de grandes bases de datos. Los resultados, coherentes con la literatura previa y compatibles con los obtenidos en este estudio a través de la estadística tradicional avalan la validez y fiabilidad del método, abriendo un importante campo de estudio en este sentido.

8.3 Aportaciones

La muestra estudiada consta de 539 pacientes, muestra representativa y bastante amplia teniendo en cuenta las limitaciones de los estudios.

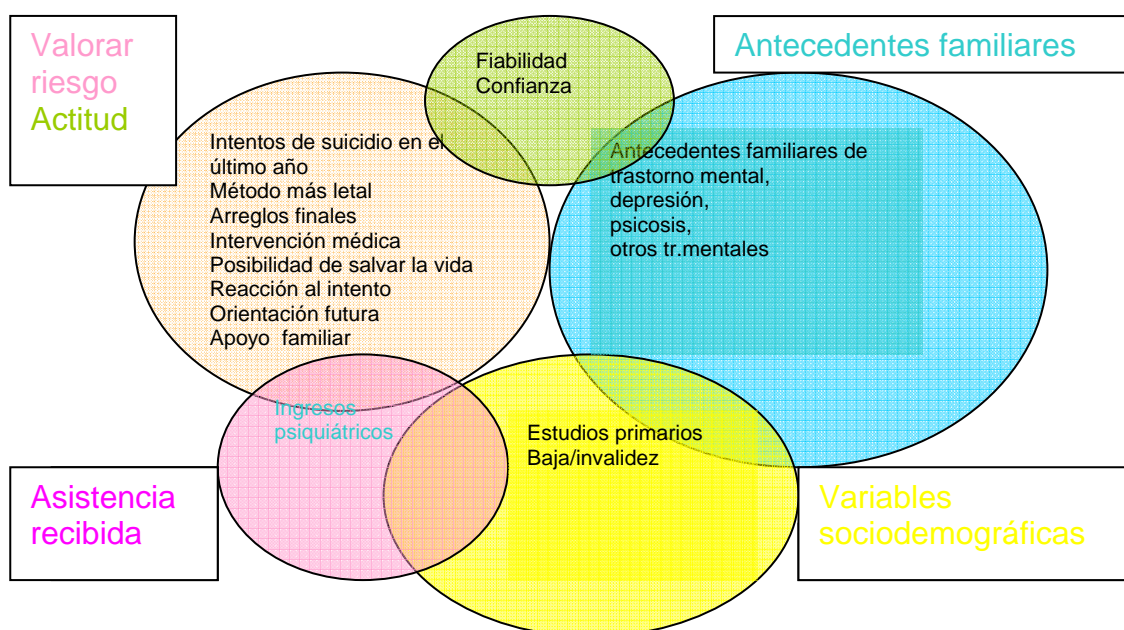
8.3.1 Hallazgos:

8.3.1.1 Análisis univariante

Los resultados se analizan desde tres puntos de vista: en primer lugar el análisis univariante que aporta un número considerable de variables que pudieran influir, y son estadísticamente significativas en el estudio de un

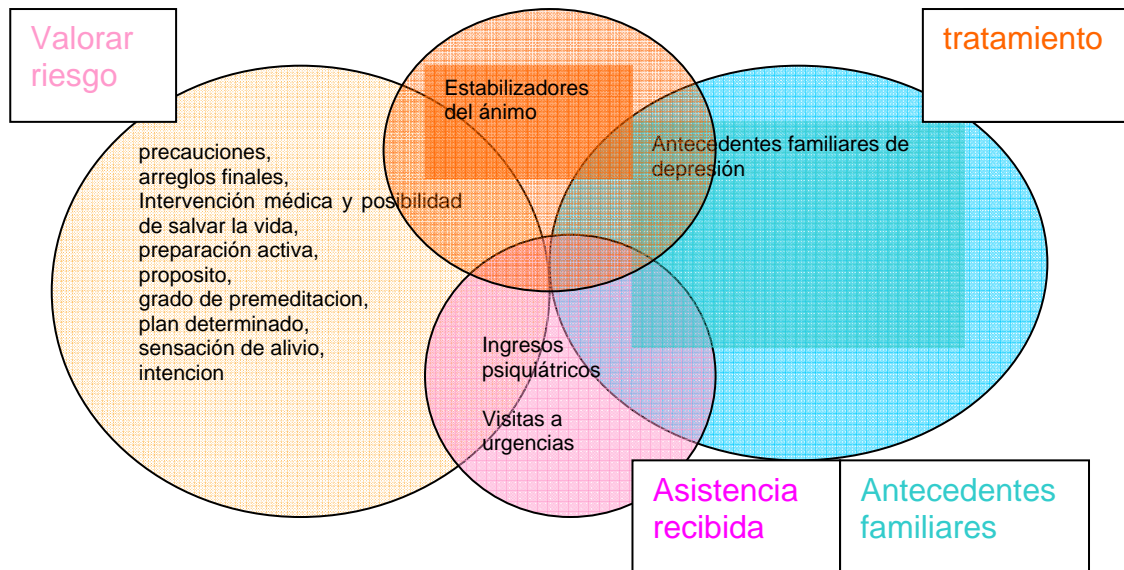
endofenotipo de los antecedentes familiares de conducta suicida. Estos resultados se resumen en forma de esquema para antecedentes de intentos de suicidio, antecedentes de suicidio consumado y antecedentes de conducta suicida (*Ilustración 37*, 37 y 38) No obstante al realizar el análisis multivariante se obtienen las variables que realmente influyen, al tener en cuenta las interacciones.

Ilustración 37. Variables significativas para el endofenotipo de antecedentes familiares de intentos de suicidio en el análisis univariante.



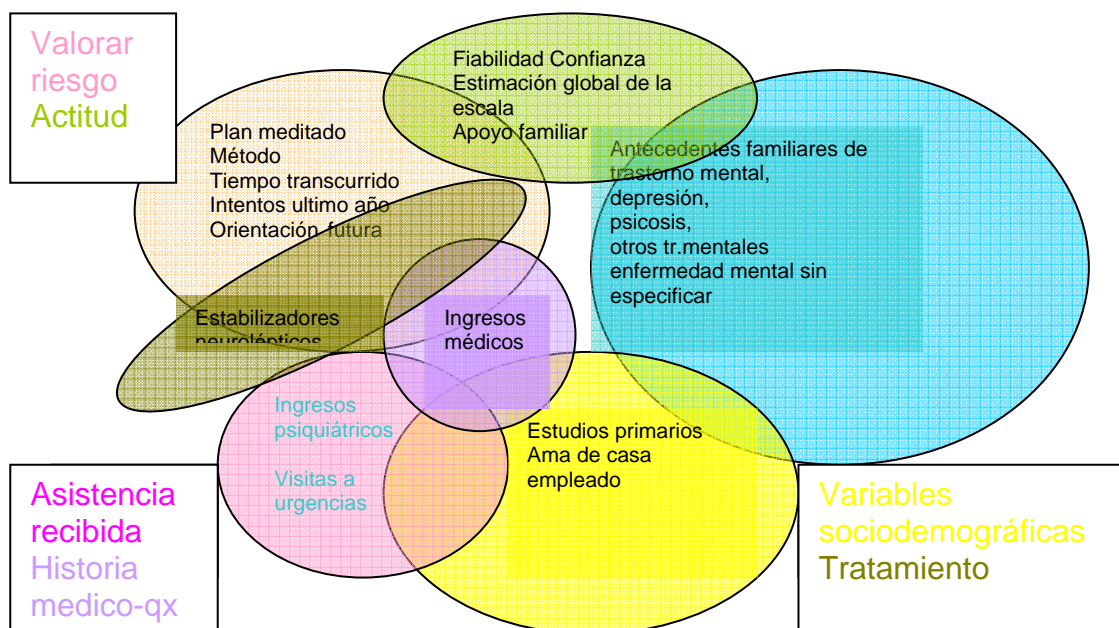
En los antecedentes de intentos de suicidio en la familia resultan relevantes variables referentes a los antecedentes familiares de diversas enfermedades mentales, datos sociodemográficos, múltiples características clínicas que sirven para valorar el riesgo y tienen que ver con severidad del intento, antecedentes personales de ingresos previos en psiquiatría y conceptos como la fiabilidad y confianza que los pacientes más graves suelen infundir en el examinador. Todas estas características son congruentes con estudios clínicos anteriores pero al realizar el análisis multivariante se comprueba como sólo algunas de ellas pueden considerarse parte del endofenotipo de antecedentes de intentos.

Ilustración 38 Variables significativas para el endofenotipo de antecedentes familiares de suicidio consumado en el análisis univariante.



En el suicidio consumado son muchas las variables de riesgo relacionadas con letalidad y planificación que resultan significativas en el análisis univariante. También lo son otras características relativas a la asistencia como ingresos previos y visitas a urgencias, replicadas en otros trabajos y que podrían tener importancia en la prevención, localizando a los sujetos en riesgo. También aparecen ciertos fármacos y antecedentes de trastornos afectivos que se explicarán en el análisis multivariante.

Ilustración 39 Variables significativas para el endofenotipo de antecedentes familiares de conducta suicida en el análisis univariante.



En cuanto a los resultados univariantes en antecedentes de conducta suicida en la familia aparecen también variables en relación con el tratamiento, con la asistencia, con ciertas variables sociodemográficas, con enfermedad mental en la familia y con características clínicas que se utilizan para predecir el riesgo.

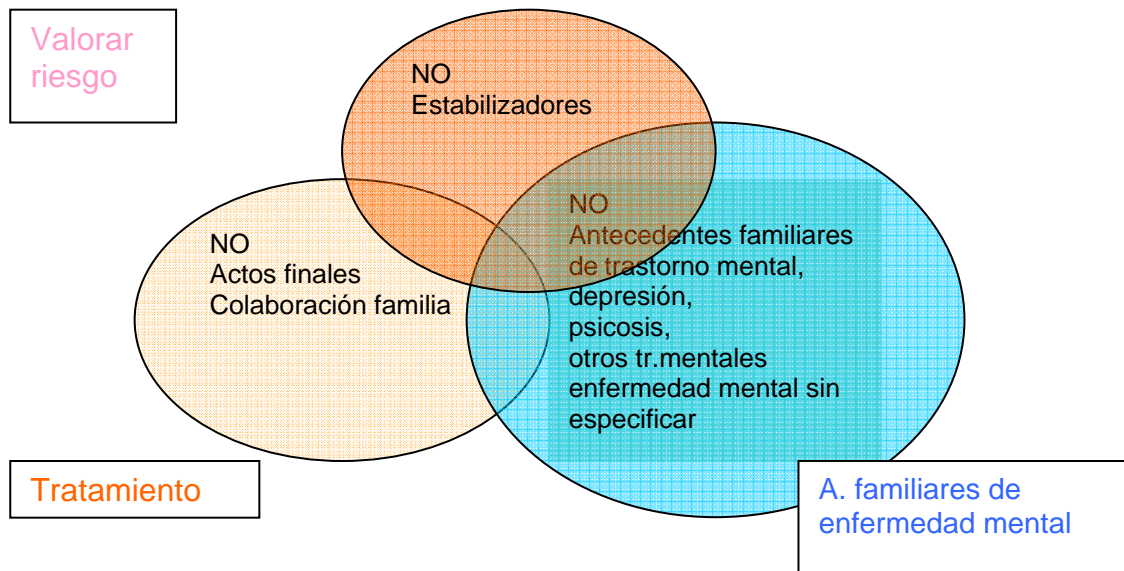
Al construir los modelos de regresión logística la interpretación de los resultados se simplifica como puede verse en la Ilustración 40, 40 y 41 quedando de manifiesto que la herencia de la conducta suicida es independiente de la herencia de los trastornos mentales. De ahí la importancia de los anteriores resultados para caracterizar estas conductas y, como veremos más adelante, las técnicas de minería de datos que aportan otros factores para clasificar las conductas suicidas hereditarias. Los diversos análisis proporcionan visiones complementarias de una misma realidad.

8.3.1.2 *Regresión logística. Resultados de endofenotipos según estadística tradicional*
 Los endofenotipos descritos en esta tesis con la estadística tradicional (análisis multivariante) presentan los siguientes resultados:

1. **El endofenotipo de los intentos de suicidio con antecedentes familiares de intentos de suicidio se caracteriza porque** :en el intento no hay actos finales (por ejemplo testamento),la familia no colabora con el tratamiento y el soporte tras el intento, no están en tratamiento con

estabilizadores y no tienen antecedentes familiares de esquizofrenia , ni de trastornos afectivos, ni de otros trastornos mentales ni de trastornos mentales no especificados.

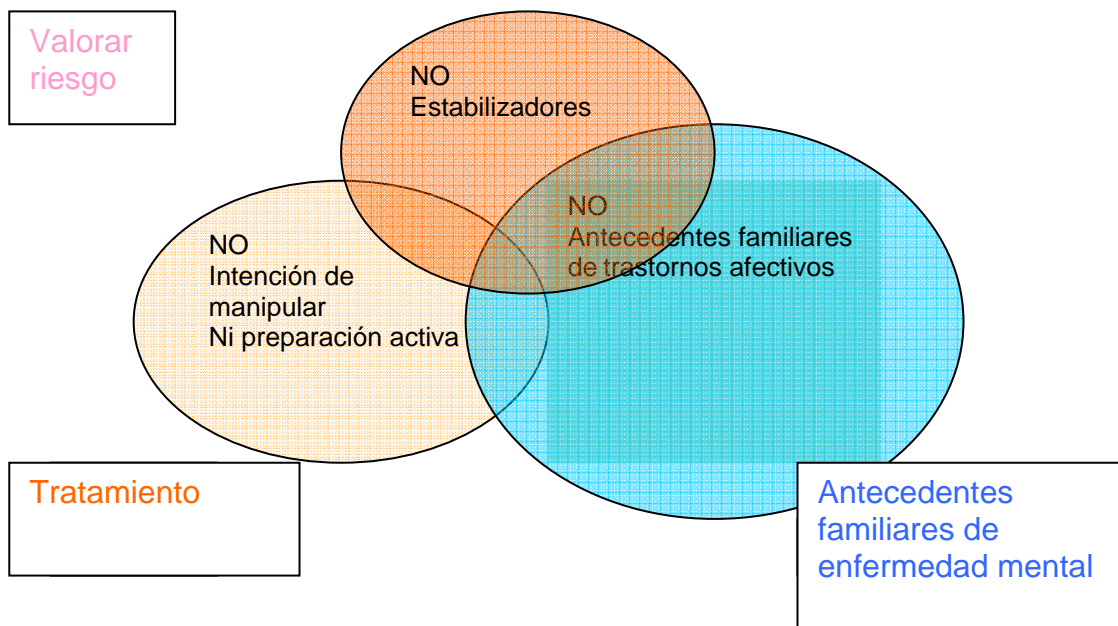
Ilustración 40. Endofenotipo del suicidio de acuerdo con los antecedentes familiares de intentos de suicidio



La primera característica de todos los endofenotipos obtenidos es que los antecedentes de enfermedades mentales no se asocian a ellos, lo que significa que el suicidio y los trastornos mentales a los que se asocia se heredan de forma independiente. Los estabilizadores del ánimo están también relacionados en sentido inverso, lo que podría significar que se trate de pacientes más graves, infratratados, y podría tener consecuencias directas en prevención. La variable de la familia podría representar una posible influencia ambiental y la de los arreglos haría alusión a la no planificación y actuará de acuerdo con las teorías de la impulsividad.

2. **El endofenotipo de los intentos de suicidio con antecedentes familiares de suicidio consumado se caracteriza porque: en el intento no exista propósito de manipular ni una preparación activa, no estén en tratamiento con estabilizadores y no tengan antecedentes familiares de trastornos afectivos.**

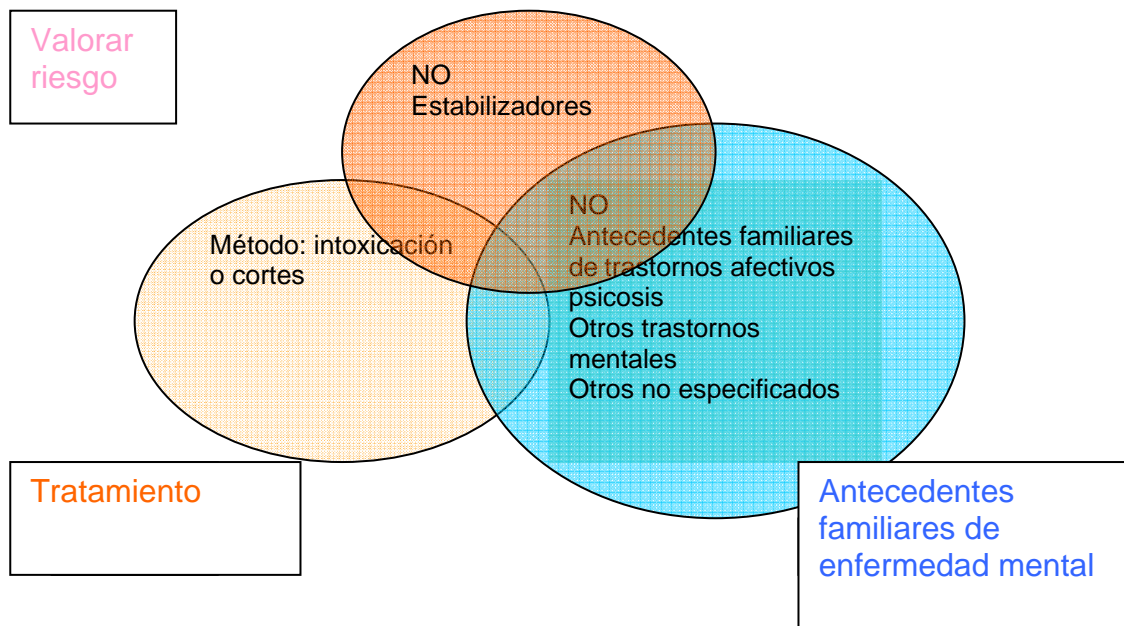
Ilustración 41. Endofenotipo del suicidio para los antecedentes familiares de suicidio consumado.



Las variables clínicas relevantes en este endofenotipo son coherentes con la idea de que los intentos de pacientes con carga familiar suelen ser más severos: el propósito es significativamente el de morir respecto a manipular o modificar el ambiente aunque también es relevante la impulsividad en cuanto a que no exista una preparación activa del intento. La relevancia de no estar en tratamiento con estabilizadores podría relacionarse con que los pacientes recogidos por el endofenotipo sean más graves y no cumplan el tratamiento y podría tener aplicación en prevención (como mejora del seguimiento y cumplimentación). Sería interesante estudiar si el seguimiento de este tratamiento evitaría el suicidio (circunstancia que podría ser esperable, y ha sido comprobada, por ejemplo en el litio). La relevancia de la variable de carecer de antecedentes familiares de trastornos del humor es especialmente significativa porque avala la novedosa hipótesis de que el suicidio se hereda de forma independiente a las enfermedades mentales a las que se asocia. Así en la muestra de pacientes suicidas estudiados existía un gran número de antecedentes familiares y personales de trastornos afectivos. Sin embargo el grupo con familiares suicidas se caracteriza por tener, significativamente menos antecedentes familiares de trastornos afectivos.

3. **El endofenotipo de los intentos de suicidio con antecedentes familiares de conducta suicida** se define gracias a que el intento se realiza *con intoxicación o cortes, no están en tratamiento con estabilizadores y no tienen antecedentes familiares de esquizofrenia, ni de trastornos afectivos, ni de otros trastornos mentales ni antecedentes familiares de trastornos mentales no especificados.*

Ilustración 42. Endofenotipo del suicidio para los antecedentes familiares de conducta suicida.



En el endofenotipo hallado para conducta suicida respecto a los antecedentes de enfermedad mental resultan significativos todos los grupos estudiados lo que avala la hipótesis de que la herencia del suicidio y la enfermedad mental es independiente. También aparece una variable clásica de valoración de la conducta, el método, significativamente más frecuente cortes o intoxicación variable en la que también podrían influir otras características culturales o sociales.

8.3.1.3 Resultados de endofenotipos según aprendizaje máquina

Este estudio aporta en cuanto a la metodología, un nuevo método de análisis de los datos, **la minería de datos**. Además de este método el estudio también analiza la muestra de acuerdo con la estadística tradicional para comparar los resultados y obtener conclusiones fiables. La minería de datos supone un nuevo concepto estadístico sólido para el manejo de grandes y complejas

bases de datos, y permite establecer patrones y guías del comportamiento de los datos, generando hipótesis y obteniendo nueva información.

La inferencia de estas variables se realiza según la minería de datos y sin tener en cuenta criterios de agrupación a priori. Se define así, un endofenotipo del suicidio, concordante con los hallazgos clínicos y coherente con el conocimiento existente. El endofenotipo descrito por cada de las técnicas es distinto pero se asemeja en diversos puntos lo que podría indicar esa cercanía en la aproximación, que es más exacta en las técnicas de análisis de bases de datos.

Endofenotipo de los individuos con intentos de suicidio y antecedentes familiares de intentos de suicidio.

Los resultados obtenidos son similares a los de la estadística univariante (ingresos previos, visitas a urgencias, estudios primarios, ama de casa). No obstante aparecen nuevas variables, muy importantes en el suicidio según la literatura previa y que en los endofenotipos descritos anteriormente no figuraban. Así el consumo de alcohol y consumo de sustancias. Otro punto importante es la presencia de las dos medidas del grado de actividad funcional basal entre las variables más importantes, ya que estas relacionan características del ambiente con el suicidio. La aparición de las variables más relacionadas como antecedentes de conducta o de suicidio consumado es congruente dada la imbricación de los distintos tipos de suicidio. Variables de medida del riesgo y otras como la fiabilidad, que se relacionan con la severidad fueron también encontradas mediante la minería de datos.

- Consumo de alcohol
- Antecedentes familiares de conducta suicida y suicidio consumado
- Fiabilidad
- GAF
- Intentos previos
- Ingresos psiquiátricos
- Estudios primarios
- Diagnóstico en urgencias o previo de trastorno de ansiedad
- Ama de casa

Endofenotipo de los individuos con intentos de suicidio y antecedentes familiares de suicidio consumado.

- Antecedentes familiares de intento de suicidio
- GAF
- Grado de premeditación
- Tiempo transcurrido (probabilidad de que la intervención médica sea satisfactoria)
- Preparación activa
- Estar en seguimiento psiquiátrico
- Antecedentes de abuso de sustancias.
- Ingresos psiquiátricos
- Antecedentes de trastornos afectivos
- Confianza
- Método: precipitación
- Casado, convivencia en pareja

En el endofenotipo de la minería de datos para suicidio consumado, se vuelve a comprobar la coherencia entre ambos métodos matemáticos. En cuanto a mayor sensibilidad aquí aparecen variables relacionadas con los antecedentes personales de depresión, variables de riesgo en suicidio que aumentan la letalidad, de nuevo el GAF y también estar en seguimiento psiquiátrico (lo que querría decir que los pacientes más graves están en seguimiento y no que los que estén en tratamiento se suiciden más). En este segundo endofenotipo vuelven a aparecer variables relacionadas con el objeto del estudio (el ordenador encuentra que las variables de antecedentes familiares de conducta suicida son las que mejor definen a este grupo), y ciertas variables clínicas del riesgo de suicidio que se asocian a severidad. Sin embargo cabe destacar que estas técnicas solo indican que hay relación pero no indican si esta es positiva o negativa.

Respecto al estudio de las variables más importantes, en heredabilidad de intentos las variables más importantes coinciden en la clasificación que ambos métodos hacen, lo que confiere consistencia interna y validez a los datos. La variable más importante vuelve a ser el consumo de alcohol, muy importante en el suicidio según la investigación previa y que no resultó relevante en los

análisis de la estadística tradicional aplicada a esta muestra. Una vez más los antecedentes de suicidio aparecen en esta clasificación, dato lógico teniendo en cuenta que es la variable a estudio y la máquina la encuentra importante. Otra variable relacionada con la intención del consumo de alcohol vuelve a resultar significativa, lo cual está relacionado con la explicación anterior relativa al consumo de alcohol y el intento. También la sensación de alivio, variable clínica para medir el riesgo y que se relaciona con letalidad resultó importante, así como el GAF, que ha sido explicado en epígrafes anteriores. Otras características como el médico que atendió al paciente y la actitud mutista no aparecen como importantes en la literatura ni tampoco en el análisis multivariante.

En las variables más importantes en la heredabilidad y antecedentes familiares de suicidio destaca de nuevo el GAF y los antecedentes.

La definición de endofenotipos permitiría estudiar estas características en los genes hasta definir los más relacionados con este grupo de suicidas, y obtener unos criterios clínicos que se correspondan con un tratamiento y prevención específica en este grupo de pacientes.

8.4 Limitaciones metodológicas

En el estudio participaron los pacientes que habían cometido un intento de suicidio y eran valorados en la urgencia del hospital. La valoración se realizaba tras el alta médica del paciente. Quizá en este proceso se pierden los intentos más leves que pudieran no llegar a acudir al hospital (quedarse en su domicilio, consultar con servicios de emergencias a domicilio o urgencias de centros de salud)

En cuanto a los criterios de inclusión se refirieron a mayores de 18 años, teniendo en cuenta las diferencias y los impedimentos legales, individuos que supieran leer y escribir (tests autoadministrados) y que no presentaran retraso mental ni demencia. Por tanto se excluyeron menores de edad, analfabetos, retrasos mentales y demencias.

El estudio se realizó según el funcionamiento normal del servicio de urgencias, y teniendo como premisa no intervenir en ningún caso en la actividad clínica de forma que estos pacientes fueran adecuadamente tratados. Aunque se respetó en todo momento el funcionamiento normal de la actividad asistencial, quizá

estos pacientes recibían una mayor atención que el resto (que podría resumirse en los 25 minutos que, aproximadamente duraba la entrevista), lo que probablemente no altere las condiciones reales en la clínica.

En cuanto al diseño del estudio se trata de un estudio observacional analítico de casos-controles de direccionalidad simultánea y temporalidad concurrente.

Este diseño tiene la ventaja de ajustarse más a la realidad asistencial, pero con el riesgo de selección del propio del medio y la variabilidad más probable en pacientes que llegan que en pacientes preseleccionados que serían más homogéneos. No tiene la potencia de otros estudios prospectivos pero es válido y sus resultados son extensibles.

Las limitaciones existentes en todos los medios de evaluación son los propios de las clasificaciones en psiquiatría, que se han mencionado en otros apartados y que, en cualquier caso afectarían a todo estudio en esta rama de la medicina.

Se compararon pacientes con intentos de suicidio respecto a sus antecedentes familiares de conducta suicida. Así se intentaron delimitar una serie de variables características, que pudieran definir a los suicidas de este grupo y así delinear un endofenotipo.

En el estudio se miden múltiples variables implicadas en el suicidio y sus principales aspectos. En primer lugar se aplica una entrevista semiestructurada para detectar trastornos mentales asociados. Esta entrevista es objetiva, válida y fiable porque más allá de la historia clínica habitual obliga a una recogida ordenada y protocolizada de los datos. Variables difíciles de catalogar se recogieron de forma cualitativa para definir después su óptima clasificación. Estos permite un ajuste más fino de dichas variables. Las enfermedades médico-quirúrgicas se detallaron siguiendo los códigos de la CIE9 y la CIE 10 para objetivar al máximo y aunar criterios del mismo modo que ocurrió con el tratamiento farmacológico según el tratado "*Martindale. The extra Pharmacopoeia*" el único error posible en este apartado sería la calidad de la información (si es exclusivamente recibida desde el paciente o si también se aportan informes clínicos). Los factores psicosociales y ambientales se codificaron según el eje IV de la DSM-IV, la escala de valoración de ajuste social y la clasificación de acontecimientos vitales de Heikkinen y la clasificación de acontecimientos vitales de Rich. Así mismo se utilizó la escala

de evaluación de la actividad global. La información se recibió, una vez más de los datos suministrados por el paciente y sus acompañantes con su subsiguiente aportación de subjetividad u ocultación de datos.

En la valoración de la conducta suicida se utilizó una entrevista semiestructurada según los criterios más importantes considerados por distintos autores (que asegura una entrevista minuciosa y protocolizada en cuanto a recogida y análisis posterior de los datos), y por otro una serie escalas de valoración y predicción de riesgo suicida (escala de Weisman y Worden y suicide Intent Scale). Estos métodos combinan la información subjetiva del paciente y del médico. Por último se registró la derivación del paciente según el desenlace (ingreso, alta) teniendo en cuenta el riesgo y la capacidad de contención externa. Las decisiones se tomaron libremente, según criterios exclusivamente clínicos de cada médico.

Para medir el resultado se utiliza una estimación global de múltiples variables con regresión logística o minería de datos, de forma que no se miden variables sino conjuntos de ellas. Estas técnicas comparadas están suficientemente validadas como ha demostrado el resultado similar. La minería ofrece sin embargo, como ya se ha comentado mayor precisión, sin necesitar una organización típica de los datos.

Respecto a los sesgos entendidos como cualquier variable que produce una influencia errónea en las conclusiones pueden existir en la selección de pacientes, que al proceder de la urgencia pueden tener características concretas (diferente gravedad o impulsividad respecto a los que no acuden, mayor apoyo familiar, mejor seguimiento y apoyo profesional...). Respecto a la randomización y la conducción se asume que no existieron diferencias en la randomización ni en el tratamiento que se dio a los pacientes (en todos se aplica el mismo protocolo aunque siempre existen las diferencias interpersonales, pero que no parecen tener influencia en este resultado). Los sujetos que acudían a urgencias eran evaluados sistemáticamente de forma que resultaba extraordinario que se perdieran (si era así se favorece la pérdida de los más leves, los que permanecen menos tiempo en el hospital). Respecto a los riesgos de detección las medidas de valoración utilizadas fueron iguales para todos los individuos.

La valoración no es ciega porque el examinador conoce qué pacientes tienen antecedentes y estos intentos tienden a considerarse más graves.

Respecto a la estadística preliminar el tamaño de la muestra, 539 pacientes reclutados, puede considerarse suficiente para extraer conclusiones significativas, aunque los resultados deberían ser comprobados en muestras mayores.

Los resultados son coherentes con estudios anteriores y estadísticamente significativos, con las limitaciones señaladas.

El estudio podría completarse con una muestra mayor, un número aún mayor de múltiples variables y el estudio genético de estos endofenotipos así como una recogida pormenorizada de acontecimientos estresantes que podrían mediar la susceptibilidad genética.

Las limitaciones de los resultados podrían explicarse también según las nuevas tendencias en psiquiatría genética que defienden la teoría del efecto sumatorio de numerosos genes, cada uno con un pequeño efecto. Esta etiología genética de las enfermedades complica los estudios de investigación y limita los resultados en genética.

8.5 Nuevas hipótesis

1. Existe un endofenotipo del suicidio que puede corresponderse con genes determinados o polimorfismos. Sería interesante buscar la correspondencia entre este endofenotipo y alguno de los genes implicados en la conducta suicida. Sus aplicaciones clínicas podrían ser muy importantes para prevención en población portadora de los genes implicados y también podría colaborar en la investigación del tratamiento farmacológico.
2. Ya que existe un endofenotipo familiar del suicidio, podrían definirse también endofenotipos familiares en otras enfermedades mentales.
3. Existe una influencia ambiental que parece mediar en la puesta en marcha de una susceptibilidad genética. De este modo se podría investigar en profundidad cuáles son estos factores, los que son más importantes, cómo actúan a nivel genético y bioquímico y si son o no reversibles.

4. Podrían definirse también otros endofenotipos dentro de la conducta suicida (relacionadas con otras variables implicadas en ella), que definan otros subgrupos dentro una categoría tan heterogénea como se ha descrito en apartados anteriores. Esto ayudaría a definir mejor la conducta, según su origen biológico, y facilitando los aspectos de tratamiento y prevención específica.
5. Gracias a la minería de datos se abre un nuevo campo en la investigación médica, que permite trabajar con enormes bases y que sería aplicable en gestión, organización de recursos, investigación clínica en las otras especialidades, etc.

La nueva búsqueda de la causa genética de las enfermedades, más allá de la idea de un gen-una enfermedad y teniendo en cuenta la interacción con el ambiente (individuos de la misma familia con igual susceptibilidad muestran distintos fenotipos según interaccionen o no con acontecimientos ambientales), quizá conduzca a la verdadera era genética en la psiquiatría con los consiguientes avances en clínica y tratamiento. Este estudio apoya también el modelo de transmisión multifactorial, en el que variaciones en unos pocos genes con pequeño efecto pueden variar un pequeño número de genes cuya acción esté condicionada por factores ambientales (660).

8.6 Sugerencias para el diseño de nuevos estudios

A pesar de los resultados, este estudio precisa ser replicado en muestras mayores de pacientes, y sobre un gran número de genes para en primer lugar hacer válido el hallazgo del endofenotipo, y en segundo lugar definir su estrato genético. Sería ideal elaborar diseños prospectivos, con elevado número de pacientes.

La metodología empleada en este estudio podría ser aplicada para el estudio y la relevancia de endofenotipos basados en otras variables (clínicas, biológicas, sociodemográficas), que puedan relacionarse con el suicidio y más tarde con otros genes implicados. Del mismo modo en otras enfermedades mentales podría aplicarse este tipo de trabajo para estudiar endofenotipos, ayudando en la clasificación, el tratamiento, el manejo y la prevención de enfermedades en psiquiatría.

Sería interesante validar estos endofenotipos aplicándolos en polimorfismos concretos y SNPs.

9 Conclusiones

1. **Existen endofenotipos del suicidio definidos en los grupos de pacientes con antecedentes familiares de intentos de suicidio, de suicidio consumado y de conducta suicida.** Estos endofenotipos están caracterizados por variables como el no seguir tratamiento con estabilizadores de ánimo, carecer de antecedentes familiares de trastornos afectivos o de otros trastornos mentales y por ciertas variables en relación con la valoración clínica del riesgo (ausencia de actos finales, intención última del intento de morir, falta de colaboración familiar tras el intento y método empleado de intoxicación/cortes).
2. Según estos endofenotipos se puede concluir **que el suicidio se hereda independientemente de las enfermedades mentales a las que se asocia.**
3. Los resultados sugieren que, en el subgrupo de pacientes con antecedentes familiares suicidas, los **estabilizadores de ánimo** podrían jugar un papel importante en la prevención de la conducta suicida y que quizá estos pacientes sean más graves o más reticentes al tratamiento.

Desglosando los grupos de acuerdo al tipo de antecedentes familiares:

4. **El endofenotipo del suicidio para el grupo de pacientes con antecedentes de intentos de suicidio en la familia se caracteriza porque:** *prescinden de actos finales, las familias colaboran escasamente en el tratamiento y apoyo del paciente tras la tentativa, no están en tratamiento con estabilizadores y no tienen antecedentes familiares de esquizofrenia, de trastornos afectivos, ni de otros trastornos mentales.*
5. **El endofenotipo de los intentos de suicidio en pacientes con antecedentes familiares de suicidio consumado se define por las siguientes variables:** *en el intento no existe propósito de manipular ni una preparación activa, los pacientes no están en tratamiento con estabilizadores y carecen de antecedentes de trastornos afectivos en la familia.*

6. **El endofenotipo del suicidio cuando se define en el grupo de pacientes con antecedentes familiares de conducta suicida** se identifica porque se realiza mediante intoxicación o cortes, *los pacientes no siguen tratamiento con estabilizadores del ánimo y carecen de antecedentes familiares de esquizofrenia, de trastornos afectivos, o de otros trastornos mentales (incluidos los no especificados)*.
7. El **consumo de alcohol** en el intento es una variable importante, implicada en el subgrupo de pacientes con antecedentes de intentos o de suicidio consumado, según las técnicas de minería de datos y de acuerdo con la experiencia y estudios previos.
8. Los resultados del análisis univariante muestran la existencia de numerosas variables clínicas, sociodemográficas, asistenciales, de tratamiento y de antecedentes personales y familiares que están relacionadas con el suicidio y los antecedentes familiares de esta conducta. **Muchas de estas variables se relacionan con severidad del intento**. No obstante, la importancia desaparece al estudiarlas en conjunto y tener en cuenta sus interacciones.
9. Las técnicas de análisis basadas en la **minería de datos** son herramientas poderosas para la búsqueda de endofenotipos. De hecho superan a las pruebas de estadística tradicional. La minería de datos es una técnica matemática útil y fiable para el análisis de datos en investigación biomédica.
10. Este trabajo podría aplicarse a otras enfermedades mentales, es decir, se podrían buscar endofenotipos a partir del subgrupo de pacientes con antecedentes de cada enfermedad.
11. Además, podrían aplicarse estos endofenotipos del suicidio en determinados genes, polimorfismos y SNPs relacionados con la conducta suicida, con el objetivo de definir el sustrato biológico del suicidio y validar el endofenotipo descrito. Las técnicas de minería de datos resultarían útiles para el manejo de estas enormes cantidades de datos.

10 Glosario

Genoma : se refiere al conjunto total de genes de una especie, es decir a secuencias de DNA (630). Se ha definido como el material genético ensamblado total para una forma de vida o como la dotación completa de moléculas de DNA o de cromosomas mínimas para constituir un individuo vivo (631). En otras palabras, es la dotación genética total de los organismos vivos.

Genómica : ciencia que se encarga del estudio de las funciones y estructuras del genoma (632).

Ambientoma (del inglés *envirome* o *environome* Anthony, Eaton y Henderson en 1995): conjunto total de factores ambientales (condiciones y procesos) que influyen en la salud del individuo y que actúan sobre los riesgos de morbilidad y mortalidad. La “ambientómica” correspondería al estudio de estructura y funciones del ambientoma. En el ambientoma se agrupan factores predisponentes como exposición intrauterina a agentes teratógenos, origen familiar o vecindad y desencadenantes como estresores sociales o crisis interpersonales (630). Hace referencia a la totalidad de influencias ambientales equivalentes que, de forma aislada, en combinación con los genes, o sumada a la influencia de los genes y sus expresiones proteicas, pueden contribuir al inicio de trastornos mentales o influir en su evolución. El genoma humano vive en un ambiente, determina el ambiente y su expresión es conformada por el ambiente. También llamado ambientotipo englobando la característica de ambiente con continuidad a lo largo del tiempo. Este concepto novedoso plantea la necesidad de definiciones estrictas de las características del ambiente, del mismo modo que se exige a los rasgos genéticos del paciente. Un punto de partida sería el crear un catálogo de ambientotipos.

Proteoma: dotación proteica total del genoma. “Base de datos completa” de la expresión proteica (631), no solo de proteínas individuales sino también de sistemas proteicos. La proteómica relaciona información de la secuencia de DNA con la expresión de RNA y la expresión proteica (633).

Técnicas de *microarray* o chips genéticos miden expresión genética. Consiste en depositar en pequeños cuadrados de cristal miles de probandos de DNA, y contrastarlos con DNA de casos y controles para determinar cuáles de esos genes se expresan de diferente manera.

Heredabilidad de un rasgo: es la parte del rasgo atribuible a la herencia. Se define como la varianza de ese rasgo en la población. Presupone una contribución genética (G) y ambiental(A) en la que prácticamente se desestima la interacción entre ambos factores (GxA). Matemáticamente: $V=G+A+(GxA)$. Sin embargo si la interacción genética-ambiente fuera importante y no fuera lineal, esta fórmula no representaría la realidad.

Marcador genético: carácter genético, que se hereda de forma clásica y que es polimórfico, es decir en la población existen dos o más alelos para ese locus y cada alelo tiene una representación de al menos un 1% en la población (674). Si el fragmento de ADN corresponde a un gen en el sentido clásico, es decir, codifica un péptido se denomina polimorfismo o marcador genético clásico. Sin embargo si el ADN no se traduce en proteínas este tipo de fragmento se denomina marcador de ADN.

Polimorfismos de ADN (693). Los polimorfismos funcionales y no funcionales se distinguen por sus diferentes variantes alélicas, según tengan o no un efecto diferente sobre el fenotipo final. Tendrán un componente funcional los polimorfismos que están localizados en las regiones reguladoras de la transcripción génica (por ejemplo en los promotores) o en los exones (lugar de la información de la proteína) (693). Sin embargo la clasificación más utilizada es la estructural en la que se diferencian los polimorfismos puntuales (de un nucleótido) o SNP (*single nucleotide polymorphisms*) y los polimorfismos resultantes de la variación en el número de repeticiones en tandem de secuencias cortas de ADN, o VNTRs. En los SNPs, los más frecuentes, el cambio de un nucleótido se transmite de forma codominante (674) pero, como suelen ser bialélicos (con dos variantes solamente) la cantidad de información que suministran es limitada (674). Hasta los años 80 había pocos marcadores disponibles, algunos de ellos en relación a características observables como la

presencia o ausencia de ceguera para los colores, y otros basados en estudios de proteínas como los grupos sanguíneos o los antígenos de histocompatibilidad, utilizados en numerosos estudios (674). El descubrimiento de las endonucleasas de restricción que pueden cortar la cadena de DNA en lugares específicos, y de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR, permitieron el desarrollo de múltiples marcadores genéticos. Recientemente se han descrito otros polimorfismos basados en la variación del número de repeticiones en tandem de secuencias de nucleótidos que son más polimórficos que los RFLPs y, como consecuencia, más informativos. Según el tamaño de la secuencia de nucleótidos que se repite se definen:

- **minisatélites o VNTR** (*variable number of tandem repeats*) formados por la repetición en tándem de una secuencia de entre 10 y 100 nucleótidos. Se sitúan cerca de los telómeros, lo que significa que su distribución no es uniforme a lo largo del genoma. Son poco polimórficos (presentan menos alelos que los microsatélites) y menos abundantes. Para su detección se emplea la técnica PCR.
- **microsatélites o STRP** (*short tandem repeat polymorphism*), formados por la repetición en tandem de un número corto de nucleótidos (de 1 a 8). Son muy polimórficos (presentan gran número de alelos), y su distribución es más o menos uniforme (674). En el 76% de los casos son A, AC, AAAN y AG, y algunos parecen implicados directamente en la etiología de ciertos trastornos (por ejemplo las expansiones de trinucleótidos) (693).

El fenotipo corresponde a las características observables de un organismo, que son consecuencia de las influencias de la dotación genética del individuo (genotipo) y de su ambiente (ambientetipo) (725). Frecuentemente no es fácil identificar fenotipos. En psiquiatría, las dificultades intrínsecas del diagnóstico y las clasificaciones son consecuencia de la heterogeneidad de los trastornos mentales y los síndromes clínicos. Dentro de estas categorías sindrómicas se pretende definir subgrupos clínicos con características comunes (fenotipos intermedios).

El endofenotipo se define como una serie de rasgos observables, aunque en la actividad clínica pasen desapercibidos, que suponen la expresión de determinados genes. Los endofenotipos se definen como rasgos intermedios en la cadena causal que une la genética a la enfermedad. Familiares de los enfermos pueden, así poseer el endofenotipo pero no desarrollar el fenotipo y expresar distintos grados de penetrancia y de correlación gen- fenotipo, que podrían impulsar la investigación en este campo. Los criterios para definir endofenotipos en psiquiatría son los siguientes (753):

- El endofenotipo se asocia con enfermedad en la población.
- El endofenotipo es heredable.
- El endofenotipo es en principio un estado primario independiente, es decir, se manifiesta en el individuo tanto si la enfermedad está activa como si no lo está.
- Dentro de una familia el endofenotipo y la enfermedad se cosegregan (es decir se heredan de forma conjunta).

Así los endofenotipos que se describen en los individuos afectados de una familia, aparecen más frecuentemente en los individuos no afectados de esa familia que en la población general (724).

Un **estudio de asociación** es, por tanto, un caso-control genético para la identificación de genes candidatos (699) en la etiología de una enfermedad.

El **índice de agregación familiar** es el *prevalence ratio*, que es el cociente entre la prevalencia en familiares de probandos y la prevalencia en familiares de controles (682).

Pleiotropia del griego *pleios* (más) y *trope* (girar), es la capacidad de un gen para afectar a varias características fenotípicas diferentes y no relacionadas, es decir, un solo gen produce distintos resultados. Se define como pleiotropía antagónica a la expresión de ciertos genes que podría resultar ventajosa en la juventud pero dañina a edad adulta.

Heterogeneidad de locus, mutaciones distintas en genes distintos producen un mismo fenotipo.

Mosaicismo de la línea germinal, Sin antecedentes familiares existe una mutación durante el desarrollo embrionario que afecta a todas o una parte de las células germinales pero no a la línea somática

Epigenética es la ciencia que describe cómo la función de los genes puede variar sin que se altere su estructura. Literalmente la palabra significa “además de los cambios en la secuencia genética” y su significado es, en la actualidad el de los procesos que alteran la actividad de los genes sin cambiar la secuencia del DNA y produce cambios que se transmiten a las células descendientes (aunque en ciertos casos se ha experimentado un cambio reversible). Gracias a los factores epigenéticos, ciertos factores ambientales son capaces de variar la actividad de un gen, explicando la modulación que el ambiente pueda tener sobre la genética. Se han descrito distintos procesos epigenéticos pero el más estudiado, posiblemente por la sencillez técnica es la metilación del DNA. Otros procesos importantes son la modificación de la cromatina (histonas y DNA del núcleo), y el *imprinting*.

Imprinting, es un proceso epigenético en el que a través de la metilación o la acetilación se puede silenciar uno de los alelos del gen. En relación con la enfermedad los problemas aparecen si el alelo que queda activo es más susceptible a ciertos agentes externos.

11 Bibliografía

- (1) Slater E, Roth M. Suicide Mayer-Gross Slater and Roth Clinical Psychiatry. Londres: Baillière Tindall, 1986: 787-792.
- (2) Chanoit PF. Raíces psicopatológicas de los actos suicidas. *Psicopatología* 1985; 5(2):115-120.
- (3) López-García MB, Hinojal-Fonseca R, Bobes-García J. El suicidio: aspectos conceptuales, doctrinales, epidemiológicos y jurídicos. *Revista de Derecho Penal y Criminología* 1993;(3):309-411.
- (4) Hawton K, Fagg J. Suicide, and other causes of death, following attempted suicide. *Br J Psychiatry* 1988; 152:359-366.
- (5) MacDonald M. Suicidal Behaviour. Social Section. In: BERRIOS GE, Porter R, editors. *A History of Clinical Psychiatry. The origin and history of Psychiatric Disorders*. 2001: 625-632.
- (6) Gamoneda A. Libro de los venenos. Corrupción y fábula del Libro Sexto de Pedacio Diocórides y Andrés de Laguna, acerca de los venenos mortíferos y de las fieras que arrojan de sí ponzoña. Madrid: 1995.
- (7) Prieto-Cuellar M, López-Sánchez JM. Las penalidades del joven Goethe ("Werther"). Seminario N° 794 (26-I-1994). In: Lopez-Sanchez JM, editor. *Seminarios de la Unidad de Docencia y Psicoterapia (1993-1994)*. Granada: H. Virgen de las Nieves, Junta de Andalucía, 1995: 396-417.
- (8) Ceverino A. Conducta suicida, ciclo menstrual y gen del transportador de serotonina. Universidad de Alcalá, 2002.
- (9) Rodríguez-Juan E. Introducción histórica. In: Ros M, editor. *La conducta suicida*. Madrid: Editorial Libro del año, 1997: 19-29.
- (10) BERRIOS GE, Mohanna M. Suicidal Behaviour. Clinical Section. In: BERRIOS GE, Porter R, editors. *A History of Clinical Psychiatry. The origin and history of Psychiatric Disorders*. 2001: 613-624.
- (11) Durkheim E. El suicidio. Madrid: Akal Universitaria, 1982.
- (12) Halbwachs M. Les causes du suicide. París: Alcan, 1930.
- (13) Menninger K. El hombre contra sí mismo. Barcelona: Península, 1972.
- (14) Sarró B. Concepto de suicidio y tentativa de suicidio. *Rev Psiquiatr Psicol Med Eur Am Lat* 1984; 16(8):512-516.
- (15) Operational criteria for determining suicide. *JAMA* 1989; 261(3):360-361.
- (16) Strategies for studying suicide and suicidal behavior. *Suicide Life Threat Behav* 1989; 19(1):1-146.
- (17) O'Carroll PW, Berman AL, Maris RW, Moscicki EK, Tanney BL, Silverman M. Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav* 1996; 26(3):237-235.
- (18) Barber ME, Marzuk PM, Leon AC, Portera L. Aborted suicide attempts: A new classification of suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1998; 155(3):385-389.
- (19) Maes M, Vandewoude M, Schotte C, Martin M, Blockx P, Scharpe S *et al*. Hypothalamic-pituitary-adrenal and -thyroid axis dysfunctions and decrements in the availability of L-tryptophan as biological markers of suicidal ideation in major depressed females. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80(1):13-17.
- (20) Uña Suárez. Sociología del suicidio. Ampliaciones epistemológicas. *Psicopatología* 1985; 5(2):129-136.
- (21) Real Academia Española. *Diccionario histórico de la lengua española*. Madrid: 1992.

- (22) Moliner M. Diccionario de uso del español. 2 ed ed. Madrid: Gredos, 2001.
- (23) Díaz-Sastre C. Perfil lipídico y características de los intentos de suicidio valorados en urgencias. Universidad de Alcalá, 1998.
- (24) Achille-Delmas F. Psychologie pathologique du suicide. París: Alcan, 1932.
- (25) González S, Ramos V. Aproximación teórica al fenómeno suicida. In: Bobes G, González S, Sáiz M, editors. Prevención de las conductas suicidas y parasuicidas. Barcelona: Masson, 1997: 13-20.
- (26) Baechler J. Les suicides. París: 1981.
- (27) Weisman AD, Worden JW. Risk-rescue rating in suicide assessment. Arch Gen Psychiatry 1972; 26(6):553-560.
- (28) Stengel E. Psicología del suicidio y los intentos de suicidio. Buenos Aires: Paidós, 1965.
- (29) Beck AT, Beck R, Kovacs M. Classification of suicidal behaviors: I. Quantifying intent and medical lethality. Am J Psychiatry 1975; 132(3):285-287.
- (30) Giner J, Leal C. Conducta suicida. In: López-Ibor A, Ruiz O, Barcia S, editors. Psiquiatría. Barcelona: Toray, 1982: 1120-1130.
- (31) Kreitman N, Philip AE. Parasuicide. Br J Psychiatry 1969; 115:746-747.
- (32) Beck AT, Resnik HLP, Lettieri DJ. The prediction of suicide. Charles Press Publishers, 1974.
- (33) Schneider K. Patopsicología Clínica. 4ª ed. Madrid: Paz Montalvo, 1975.
- (34) López-Sánchez JM, Higuera-Aranda A. Compendio de Psicopatología. 4ª ed. Granada: Círculo de Estudios Psicopatológicos, 1996.
- (35) Giner J, Seoane J, Jimenez R. Diferentes constelaciones dentro de la conducta suicida. Folia Neuropsiquiatrica 1974;123-133.
- (36) Mann JJ, Arango V. Integration of neurobiology and psychopathology in a unified model of suicidal behavior. J Clin Psychopharmacol 1992; 12(2 Suppl):2-7.
- (37) Mann JJ. The neurobiology of suicide. Nat Med 1998; 4(1):25-30.
- (38) Farberow. The many faces of suicide: indirect self-destructive behaviour. Nueva York: Mc Graw Hill, 1980.
- (39) Stevenson J. Suicidio. Talbott tratado de Psiquiatría. Barcelona: Ancora, 1989: 1009-1023.
- (40) Van Praag HM. Affective disorders and aggression disorders: evidence for a common biological mechanism. Suicide Life Threat Behav 1986; 16(2):103-132.
- (41) Rosenberg ML, Davidson LE, Smith JC, Berman AL, Buzbee H, Gantner G *et al.* Operational criteria for the determination of suicide. J Forensic Sci 1988; 33(6):1445-1456.
- (42) Leads from the MMWR. Operational criteria for determining suicide. JAMA 1989; 261(3):360,366.
- (43) Maris R, Berman AL, Maltzberger J, Juffit R. Assessment and prediction of suicide. New York: Guilford Press, 1992.
- (44) Diekstra RFW. The epidemiology of suicide and parasuicide. Acta Psychiatr Scand 1993; 371:9-20.
- (45) Sarró B, Nogue S. Suicidios. Med Clin (Barc) 1992; 98:624-626.
- (46) Cosentino JC. Construcción de los conceptos freudianos. Buenos Aires: Manantial, 1994.
- (47) Lacan J. Escritos. 19 ed. Madrid: Siglo veintiuno editores, 1998.
- (48) Evans D. Diccionario introductorio de psicoanálisis lacaniano. 1 ed. Buenos Aires: Paidós, 1997.

BIBLIOGRAFÍA

- (49) Guilló P. Aspectos psicodinámicos del suicidio. *Psicopatología* 1985; 5(2):109-113.
- (50) Mohanna MA, Berrios GE, Olivares JM. La sociología de Durkheim sobre el suicidio. *Archivos de Neurobiología* 1996; 59(1):9-21.
- (51) Leibenluft E, Fiero PL, Rubinow DR. Effects of the menstrual cycle on dependent variables in mood disorder research [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1995 Feb;52(2):144] [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(10):761-781.
- (52) Rich CL. Endocrinology and suicide. *Suicide Life Threat Behav* 1986; 16(2):301-311.
- (53) Healy D, Langmaak C, Savage M. Suicide in the course of the treatment of depression [see comments]. *J Psychopharmacol* 1999; 13(1):94-99.
- (54) Lejoyeux M, Leon E, Rouillon F. [Prevalence and risk factors of suicide and attempted suicide]. *Encephale* 1994; 20(5):495-503.
- (55) Pirkola SP, Isometsa ET, Heikkinen ME, Henriksson MM, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Female psychoactive substance-dependent suicide victims differ from male--results from a nationwide psychological autopsy study. *Compr Psychiatry* 1999; 40(2):101-107.
- (56) Cheng AT. Mental illness and suicide. A case-control study in east Taiwan. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(7):594-603.
- (57) BobesGarcia J, Saiz-Martinez PA, González Garcia-Portilla MP, Bousono Garcia M. Depresión y conducta suicida. In: Ayuso JL, Saiz J, editors. *Depresión. Vision actual*. Madrid: Aula Medica, 1997: 79-95.
- (58) Geijo MS, Franco MA. Suicidio. In: C, Cervera S, Cervera S, rvera S, Conde V, Espino A *et al.*, editors. *Manual del residente de Psiquiatria*. Madrid: 1997: 1269-1281.
- (59) Moscicki EK. Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20(3):499-517.
- (60) Miles CP. Conditions predisposing to suicide: a review. *J Nerv Ment Dis* 1977; 164(4):231-246.
- (61) Brent D, Pepper J, Moritz G. Familial risk factors for adolescent suicide: A case control study. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89:52-58.
- (62) Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia [see comments]. *Br J Psychiatry* 1998; 172:35-37.
- (63) Jacobs D, Blackburn H, Higgins M. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; 86:1046-1060.
- (64) Clark DC. "Rational" suicide and people with terminal conditions or disabilities. *Issues Law Med* 1992; 8(2):147-166.
- (65) Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2:57-62.
- (66) Nieto Rodríguez E, Vieta Pascual E. La conducta suicida en los trastornos afectivos. In: Ros Montalbán S., editor. *La conducta suicida*. Madrid: Editorial Libro del Año, 1997: 99-121.
- (67) Nieto Rodríguez E, Vieta Pascual E. La conducta suicida en los trastornos bipolares. In: Vieta Pascual E, Gasto Ferrer C., editors. *Trastornos bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag Iberica, 1997: 318-336.
- (68) Ahrens B, Linden M, Zasko H, Berzewski H. Suicidal behavior--symptom or disorder? *Compr Psychiatry* 2000; 41(2 Suppl 1):116-121.
- (69) Henriksson MM, Aro HM, Marttunen MJ, Heikkinen ME, Isometsa ET, Kuoppasalmi KI *et al.* Mental disorders and comorbidity in suicide. *Am J Psychiatry* 1993; 150(6):935-940.
- (70) Barraclough B, Bunch J, Nelson B, Sainsbury P. A hundred cases of suicide: clinical aspects. *Br J Psychiatry* 1974; 125(0):355-373.

- (71) Conwell Y, Duberstein PR, Cox C, Herrmann JH, Forbes NT, Caine ED. Relationships of age and axis I diagnoses in victims of completed suicide: a psychological autopsy study. *Am J Psychiatry* 1996; 153(8):1001-1008.
- (72) Rich CL, Young D, Fowler RC. San Diego suicide study. I. Young vs. old subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(6):577-582.
- (73) Borg SE, Stahl M. Prediction of suicide. A prospective study of suicides and controls among psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65(3):221-232.
- (74) Angst J, Clayton PJ. Personality, smoking and suicide: a prospective study. *J Affect Disord* 1998; 51(1):55-62.
- (75) Roy A. Suicide in recurrent affective disorder patients. *Can J Psychiatry* 1984; 29(4):319-322.
- (76) Axelsson R, Lagerkvist-Briggs M. Factors predicting suicide in psychotic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241(5):259-266.
- (77) Berglund M, Ojehagen A. The influence of alcohol drinking and alcohol use disorders on psychiatric disorders and suicidal behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(7 Suppl):333S-345S.
- (78) Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, Lonnqvist JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry* 1994; 151(7):1020-1024.
- (79) Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(9):844-850.
- (80) Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68(2-3):167-181.
- (81) Hoyer EH, Mortensen PB, Olesen AV. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry* 2000; 176:76-82.
- (82) Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12):1925-1932.
- (83) Brown GK, Beck AT, Steer RA, Grisham JR. Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68(3):371-377.
- (84) Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003; 17(7):491-511.
- (85) Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, Jr., West SA. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153(5):674-676.
- (86) Sainsbury P. Depression and suicide prevention. *Bibl Psychiatr* 1982; 162(17):32.
- (87) Friedman S, Smith L, Fogel A. Suicidality in panic disorder: a comparison with schizophrenic, depressed, and other anxiety disorder outpatients. *J Anxiety Disord* 1999; 13(5):447-461.
- (88) Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorder. *Br J Psychiatry* 1970; 117:437-438.
- (89) Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1986; 11(3):227-234.
- (90) Berglund M, Nilsson K. Mortality in severe depression. A prospective study including 103 suicides. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76(4):372-380.
- (91) Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Is death from natural causes still excessive in psychiatric patients? A follow-up of 1593 patients with major affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175(11):674-680.
- (92) Fawcett J, Scheftner W, Clark D, Hedeker D, Gibbons R, Coryell W. Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study. *Am J Psychiatry* 1987; 144(1):35-40.

BIBLIOGRAFÍA

- (93) Newman SC, Bland RC. Suicide risk varies by subtype of affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83(6):420-426.
- (94) Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995; 146(1):17-23.
- (95) Thornicroft G, Sartorius N. The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. *Psychol Med* 1993; 23(4):1023-1032.
- (96) Brady KT, Myrik H, Mc Elroy S. The relationship between substance abuse disorders, impulse control disorders and pathological aggression. *Am J Addict* 1998; 7:221-230.
- (97) Montgomery SA, Montgomery DB. Pharmacological prevention of suicidal behaviour. *J Affect Disord* 1982; 4:291-298.
- (98) Sainsbury P. *Suicide*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986.
- (99) Roose SP, Glassman AH, Walsh BT, Woodring S, Vital HJ. Depression, delusions, and suicide. *Am J Psychiatry* 1983; 140(9):1159-1162.
- (100) Hori M, Shiraishi H, Koizumi J. Delusional depression and suicide. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993; 47(4):811-817.
- (101) Isometsa E, Henriksson M, Aro H, Heikkinen M, Kuoppasalmi K, Lonnqvist J. Suicide in psychotic major depression. *J Affect Disord* 1994; 31(3):187-191.
- (102) Buchholtz-Hansen PE, Wang AG, Kragh SP. Mortality in major affective disorder: relationship to subtype of depression. The Danish University Antidepressant Group. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87(5):329-335.
- (103) Bellivier F, Szoke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M *et al*. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48(4):319-322.
- (104) Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 2000; 48(4):259-264.
- (105) Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT. Cannabis abuse and serious suicide attempts. *Addiction* 1999; 94(8):1155-1164.
- (106) Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, Heikkinen ME, Kuoppasalmi KI, Lonnqvist JK. Suicide in major depression. *Am J Psychiatry* 1994; 151(4):530-536.
- (107) San Molina L, Arranz Marti B. Trastorno por uso de sustancias y suicidio. In: Ros Montalban S, editor. *La conducta suicida*. Madrid: Editorial Libro del Año, 1997: 129-138.
- (108) Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J, Cornelius MD, Fabrega HJ, Ehler JG *et al*. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995; 152(3):358-364.
- (109) Fawcett J, Schefner W, Fogg L, Clark D, Young M, Hedeker D *et al*. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147(9):1189-1194.
- (110) Nilsson A, Axelsson R. Psychopathology during long-term lithium treatment of patients with major affective disorders. A prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80(4):375-388.
- (111) Hawton K, Townsend E, Deeks J, Appleby J, Gunnell D, Bennewith O *et al*. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self-poisoning in the United Kingdom: before and after the study. *Br Med J* 2001; 322:1203-1207.
- (112) Monras-Arnau M. Seguimiento a cinco años de alcohólicos con antecedentes de tentativas suicidas. *Adicciones Revista de Sociodrogalcohol* 1995; 7(4):479-494.
- (113) Frank E, Dingle AD. Self-reported depression and suicide attempts among U.S. women physicians. *Am J Psychiatry* 1999; 156(12):1887-1894.

- (114) Monras-Arnau M. La tentativa autolítica como indicador pronóstico en el tratamiento del alcoholismo. I Congreso Virtual de Psiquiatría 2000; Conferencia 36-POS-A.
- (115) Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252(14):1905-1907.
- (116) Fowler RC, Rich CL, Young D. San Diego Suicide Study. II. Substance abuse in young cases. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(10):962-965.
- (117) Marzuk PM, Leon AC, Tradiff K, Morgan EB, Stajic M, Mann JJ. The effect of access to lethal methods of injury on suicide rates. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:451-458.
- (118) Murphy GE, Wetzel RD, Robins E, McEvoy L. Multiple risk factors predict suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(6):459-463.
- (119) Brent DA, Perper JA, Allman CJ. Alcohol, firearms, and suicide among youth. Temporal trends in Allegheny County, Pennsylvania, 1960 to 1983. *JAMA* 1987; 257(24):3369-3372.
- (120) Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 170:205-228.
- (121) Beck AT, Steer RA. Clinical predictors of eventual suicide: a 5- to 10-year prospective study of suicide attempters. *J Affect Disord* 1989; 17(3):203-209.
- (122) Beck AT, Steer RA, Trexler LD. Alcohol abuse and eventual suicide: a 5- to 10-year prospective study of alcohol-abusing suicide attempters. *J Stud Alcohol* 1989; 50(3):202-209.
- (123) Helzer JE, Pryzbeck TR. The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J Stud Alcohol* 1988; 49(3):219-224.
- (124) Frances RJ, Franklin J, Flavin DK. Suicide and alcoholism. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987; 13(3):327-341.
- (125) Simonds JF, McMahon T, Armstrong D. Young suicide attempters compared with a control group: psychological, affective, and attitudinal variables. *Suicide Life Threat Behav* 1991; 21(2):134-151.
- (126) Hayward L, Zubrick SR, Silburn S. Blood alcohol levels in suicide cases. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46(3):256-260.
- (127) Pirkola SP, Isometsa ET, Heikkinen ME, Lonnqvist JK. Suicides of alcohol misusers and non-misusers in a nationwide population. *Alcohol Alcohol* 2000; 35(1):70-75.
- (128) Beskow J. Suicide in mental disorder in Swedish men. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1979;(277):1-138.
- (129) Murphy GE, Robins E. Social factors in suicide. *JAMA* 1967; 199(5):303-308.
- (130) Roy A, Lamparski D, DeJong J, Moore V, Linnoila M. Characteristics of alcoholics who attempt suicide. *Am J Psychiatry* 1990; 147(6):761-765.
- (131) Alvir JM, Lieberman JA, Borenstein MT. A single estimate of separate within-individual correlations: applications in psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26(2):203-206.
- (132) Preuss UW, Schuckit MA, Smith TL, Danko GP, Buckman K, Bierut L *et al.* Comparison of 3190 alcohol-dependent individuals with and without suicide attempts. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26(4):471-477.
- (133) Preuss UW, Schuckit MA, Smith TL, Danko GR, Dasher AC, Hesselbrock MN *et al.* A comparison of alcohol-induced and independent depression in alcoholics with histories of suicide attempts. *J Stud Alcohol* 2002; 63(4):498-502.
- (134) Preuss UW, Schuckit MA, Smith TL, Danko GP, Bucholz KK, Hesselbrock MN *et al.* Predictors and correlates of suicide attempts over 5 years in 1,237 alcohol-dependent men and women. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1):56-63.

BIBLIOGRAFÍA

- (135) Rich CL, Fowler RC, Fogarty LA, Young D. San Diego Suicide Study. III. Relationships between diagnoses and stressors. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(6):589-592.
- (136) Cornelius JR, Salloum IM, Day NL, Thase ME, Mann JJ. Patterns of suicidality and alcohol use in alcoholics with major depression. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(8):1451-1455.
- (137) Suominen K, Isometsa E, Henriksson M, Ostamo A, Lonnqvist J. Hopelessness, impulsiveness and intent among suicide attempters with major depression, alcohol dependence, or both. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96(2):142-149.
- (138) Baxter D, Appleby L. Case register study of suicide risk in mental disorders. *Br J Psychiatry* 1999; 175:322-326.
- (139) King E. Suicide in the mentally ill. An epidemiological sample and implications for clinicians. *Br J Psychiatry* 1994; 165(5):658-663.
- (140) De Hert M, McKenzie K, Peuskens J. Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr Res* 2001; 47(2-3):127-134.
- (141) Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 1999; 156(10):1590-1595.
- (142) Harkavy-Friedman JM, Restifo K, Malaspina D, Kaufmann CA, Amador XF, Yale SA *et al.* Suicidal behavior in schizophrenia: characteristics of individuals who had and had not attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1999; 156(8):1276-1278.
- (143) Roy A, Mazonson A, Pickar D. Attempted suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1984; 144:303-306.
- (144) Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993; 9.
- (145) Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81(4):372-377.
- (146) Roy A, Schreiber J, Mazonson A, Pickar D. Suicidal behavior in chronic schizophrenic patients: a follow-up study. *Can J Psychiatry* 1986; 31(8):737-740.
- (147) Williams CL, Davidson JA, Montgomery I. Impulsive suicidal behavior. *J Clin Psychol* 1980; 36(1):90-94.
- (148) Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995; 152(2):183-190.
- (149) Addington DE, Addington JM. Attempted suicide and depression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85(4):288-291.
- (150) Seeman MV. Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73(6):609-617.
- (151) Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 1990; 16(4):571-589.
- (152) Allebeck P, Varla A, Kristjansson E, Wistedt B. Risk factors for suicide among patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76(4):414-419.
- (153) Cheng KK, Leung CM, Lo WH, Lam TH. Risk factors of suicide among schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81(3):220-224.
- (154) Roy A. Risk factors for suicide in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1089-1095.
- (155) Allebeck P, Allgulander C. Suicide among young men: psychiatric illness, deviant behaviour and substance abuse. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81(6):565-570.
- (156) Cohen S, Lavelle J, Rich CL, Bromet E. Rates and correlates of suicide attempts in first-admission psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90(3):167-171.

- (157) Kaplan KJ, Harrow M. Psychosis and functioning as risk factors for later suicidal activity among schizophrenia and schizoaffective patients: a disease-based interactive model. *Suicide Life Threat Behav* 1999; 29(1):10-24.
- (158) Heila H, Isometsa ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Suicide victims with schizophrenia in different treatment phases and adequacy of antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(3):200-208.
- (159) Harkavy-Friedman JM, Kimhy D, Nelson EA, Venarde DF, Malaspina D, Mann JJ. Suicide attempts in schizophrenia: the role of command auditory hallucinations for suicide. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(8):871-874.
- (160) Drake RE, Gates C, Cotton PG, Whitaker A. Suicide among schizophrenics. Who is at risk? *J Nerv Ment Dis* 1984; 172(10):613-617.
- (161) Amador XF, Friedman JH, Kasapis C, Yale SA, Flaum M, Gorman JM. Suicidal behavior in schizophrenia and its relationship to awareness of illness. *Am J Psychiatry* 1996; 153(9):1185-1188.
- (162) Barner-Rasmussen P. Suicide in psychiatric patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73(4):449-455.
- (163) Rossau CD, Mortensen PB. Risk factors for suicide in patients with schizophrenia: nested case-control study. *Br J Psychiatry* 1997; 171:355-359.
- (164) Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000; 157(9):1379-1389.
- (165) McGlashan TH, Carpenter WT, Jr. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(2):231-239.
- (166) Westermeyer JF, Harrow M, Marengo JT. Risk for suicide in schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179(5):259-266.
- (167) Serretti A, Lattuada E, Cusin C, Gasperini M, Smeraldi E. Clinical and demographic features of psychotic and nonpsychotic depression. *Compr Psychiatry* 1999; 40(5):358-362.
- (168) Heila H, Isometsa ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154(9):1235-1242.
- (169) Drake RE, Gates C, Cotton PG. Suicide among schizophrenics: a comparison of attempters and completed suicides. *Br J Psychiatry* 1986; 149:784-787.
- (170) Steblaj A, Tavcar R, Dernovsek MZ. Predictors of suicide in psychiatric hospital. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100(5):383-388.
- (171) Ayuso Gutierrez JL. Recidiva esquizofrénica: causas y prevención. In: Saiz J, editor. *Esquizofrenia. Enfermedad del cerebro y reto social*. Barcelona: Masson, 1999: 149-157.
- (172) Harkavy FJ, Restifo K, Malaspina D, Kaufmann CA, Amador XF, Yale SA *et al*. Suicidal behavior in schizophrenia: characteristics of individuals who had and had not attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1999; 156(8):1276-1278.
- (173) Virkkunen M. Attitude to psychiatric treatment before suicide in schizophrenia and paranoid psychoses. *Br J Psychiatry* 1976; 128:47-49.
- (174) Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154(2):199-204.
- (175) Nyman AK, Jonsson H. Patterns of self-destructive behaviour in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73(3):252-262.
- (176) Dingman CW, McGlashan TH. Discriminating characteristics of suicides. Chestnut Lodge follow-up sample including patients with affective disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74(1):91-97.

BIBLIOGRAFÍA

- (177) Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(11):969-977.
- (178) Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4(4):279-283.
- (179) Khan A, Leventhal RM, Khan S, Brown WA. Suicide risk in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of the FDA database. *J Affect Disord* 2002; 68(2-3):183-190.
- (180) Allgulander C. Suicide and mortality patterns in anxiety neurosis and depressive neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(9):708-712.
- (181) Feshbach S. The function of aggression and the regulation of aggressive drive. *Psychol Rev* 1964; 71:257-262.
- (182) Ohberg A, Vuori E, Ojanpera I, Lonngvist J. Alcohol and drugs in suicides. *Br J Psychiatry* 1996; 169(1):75-80.
- (183) Lonngvist JK, Henriksson MM, Isometsa ET, Marttunen MJ, Heikkinen ME, Aro HM *et al.* Mental disorders and suicide prevention. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 49 Suppl 1:S111-S116.
- (184) Noyes RJ, Christiansen J, Clancy J, Garvey MJ, Suelzer M, Anderson DJ. Predictors of serious suicide attempts among patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 1991; 32(3):261-267.
- (185) Coryell W, Noyes R, Clancy J. Excess mortality in panic disorder: a comparison with primary unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:701-703.
- (186) Lepine JP, Chignon JM, Teherani M. Suicide attempts in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(2):144-149.
- (187) Cox BJ, Dorenfeld DM, Swinson RP, Norton GR. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and social phobia. *Am J Psychiatry* 1994; 151(6):882-887.
- (188) Oquendo MA, Friend JM, Halberstam B, Brodsky BS, Burke AK, Grunebaum MF *et al.* Association of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression with greater risk for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2003; 160(3):580-582.
- (189) Schaffer A, Levitt AJ, Bagby RM, Kennedy SH, Levitan RD, Joffe RT. Suicidal ideation in major depression: sex differences and impact of comorbid anxiety. *Can J Psychiatry* 2000; 45(9):822-826.
- (190) Pilowsky DJ, Wu LT, Anthony JC. Panic attacks and suicide attempts in mid-adolescence. *Am J Psychiatry* 1999; 156(10):1545-1549.
- (191) Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, Burelle D, Arsenault A, Beitman BD. Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. *Am J Med* 1996; 101(4):371-380.
- (192) Warshaw MG, Dolan RT, Keller MB. Suicidal behavior in patients with current or past panic disorder: five years of prospective data from the Harvard/Brown anxiety research program. *Am J Psychiatry* 2000 Nov ;157 (11):1876 -8 2000; 157(11):1876-1878.
- (193) Hornig CD, McNally RJ. Panic disorder and suicide attempt. A reanalysis of data from the Epidemiologic Catchment Area study. *Br J Psychiatry* 1995; 167(1):76-79.
- (194) Lorenz K. On aggression. New York: Harcourt, Brace and World., 1966.
- (195) Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR *et al.* Prevalence of suicide ideation and suicide attempts in nine countries. *Psychol Med* 1999; 29(1):9-17.
- (196) Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, Ouellette R. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 1989; 321(18):1209-1214.
- (197) Halbreich U. Premenstrual syndromes: closing the 20th century chapters. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11(3):265-270.

- (198) Placidi GP, Oquendo MA, Malone KM, Brodsky B, Ellis SP, Mann JJ. Anxiety in major depression: relationship to suicide attempts. *Am J Psychiatry* 2000 Oct ;157 (10):1614 - 8 2000; 157(10):1614-1618.
- (199) Harris M. Introducción a la antropología general. 1 ed. Madrid: Alianza Editorial, S.A., 1981.
- (200) McKenna JJ. Primate aggression and evolution: An overview of sociobiological and anthropological perspectives. *Bull Amer Acad Psychiatric Law* 1983; 11(2):105.
- (201) Lewis DO, Pincus JH, Feldman M, Jackson L, *et al.* Psychiatric, neurological and psychoeducational characteristics of 15 death row inmates in the United States. *Am J Psychiatry* 1986; 143:838-845.
- (202) Villagrán JM, Luque R. Bases epistemológicas de las teoría y práctica psiquiátricas. *Psicopatología descriptiva. Nuevas tendencias.* Madrid: Editorial Trotta, S.A., 2000: 75-107.
- (203) Manning M, Heron J, Marshall T. Styles of hostility and social interactions at nursery, at school and at home. *Aggression and antisocial behavior in childhood and adolescence.* Oxford.: Pergamon., 1978.
- (204) Dodge KA, Coie JD. Social-information-processing factors in reactive and proactive aggression in children's peer groups. *Journal of Personality and Social Psychology* 1987; 53:1146-1158.
- (205) Barratt ES. Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. . *Perceptual and Motor Skills* 1959; 9:191-198.
- (206) Barratt ES. Time perception, cortical evoked potentials and impulsiveness among three groups of adolescents. In: Hays JR, Roberts TK, Solway KS, editors. *Violence and the violent individual.* New York: Medical and Scientific Books, 1981: 87-95.
- (207) Giner-Abati F. Raíces biológicas del comportamiento humano y de la cultura (etología humana). In: Kottak CP, editor. *Antropología. Una exploración de la diversidad humana con temas de la cultura hispana.* Madrid: Mc Graw Hill- Interamericana de España, S.A., 2001: 133-149.
- (208) Bronisch T. The typology of personality disorders--diagnostic problems and their relevance for suicidal behavior. *Crisis* 1996; 17(2):55-58.
- (209) Stone MH, Stone DK, Hurt SW. Natural history of borderline patients treated by intensive hospitalization. *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10(2):185-206.
- (210) Lesage AD, Boyer R, Grunberg F, Vanier C, Morissette R, Menard-Buteau C *et al.* Suicide and mental disorders: a case-control study of young men. *Am J Psychiatry* 1994; 151(7):1063-1068.
- (211) Isometsa ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Aro HM, Marttunen MJ, Kuoppasalmi KI *et al.* Suicide among subjects with personality disorders. *Am J Psychiatry* 1996; 153(5):667-673.
- (212) Soloff PH, Lis JA, Kelly T, Cornelius J, Ulrich R. Risk factors for suicidal behavior in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151(9):1316-1323.
- (213) Brodsky BS, Malone KM, Ellis SP, Dulit RA, Mann JJ. Characteristics of borderline personality disorder associated with suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12):1715-1719.
- (214) Gómez A, Barrera A, Jaar E, Lolas F, Núñez C, Orellana G. Comorbilidad psiquiátrica en mujeres con intento de suicidio. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 1995; 22(1):10-17.
- (215) Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J *et al.* Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(11):967-972.
- (216) Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156(2):181-189.

BIBLIOGRAFÍA

- (217) Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *Am J Psychiatry* 1996; 153(8):1009-1014.
- (218) Suominen KH, Isometsa ET, Henriksson MM, Ostamo AI, Lonnqvist JK. Suicide attempts and personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102(2):118-125.
- (219) Van Gastel A, Schotte C, Maes M. The prediction of suicidal intent in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96(4):254-259.
- (220) Soloff PH, Lynch KG, Kelly TM, Malone KM, Mann JJ. Characteristics of suicide attempts of patients with major depressive episode and borderline personality disorder: a comparative study. *Am J Psychiatry* 2000; 157(4):601-608.
- (221) Pirkis J, Burgess P, Jolley D. Suicide attempts by psychiatric patients in acute inpatient, long-stay inpatient and community care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999; 34(12):634-644.
- (222) Ahrens B, Haug HJ. Suicidality in hospitalized patients with a primary diagnosis of personality disorder. *Crisis* 1996; 17(2):59-63.
- (223) Corbitt EM, Malone KM, Haas GL, Mann JJ. Suicidal behavior in patients with major depression and comorbid personality disorders. *J Affect Disord* 1996; 39(1):61-72.
- (224) 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):617-626.
- (225) Bland RC, Newman SC, Orn H, Stebelsky G. Epidemiology of pathological gambling in Edmonton. *Can J Psychiatry* 1993; 38(2):108-112.
- (226) Saiz J, Moreno-Oliver I, Lopez-Ibor JJ. Ludopatía: estudio clínico y terapéutico-evolutivo de un grupo de jugadores patológicos. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1992; 20(4):189-197.
- (227) Ladouceur R, Dube D, Bujold A. Prevalence of pathological gambling and related problems among college students in the Quebec metropolitan area. *Can J Psychiatry* 1994; 39(5):289-293.
- (228) Lester D, Jason D. Suicides at the casino. *Psychol Rep* 1989; 64(1):337-338.
- (229) Ibáñez A, Saiz J. La ludopatía: una "nueva" enfermedad. Barcelona: Masson, 2000.
- (230) Sarasalo E, Bergman B, Toth J. Personality traits and psychiatric and somatic morbidity among kleptomaniacs. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94(5):358-364.
- (231) Virkkunen M, De Jong J, Bartko J. Psychobiological concomitants of history of suicide attempts among violent offenders and impulsive fire stters. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:604-606.
- (232) Wiederman MW, Pryor T. Substance use and impulsive behaviors among adolescents with eating disorders. *Addict Behav* 1996; 21(2):269-272.
- (233) Sociedad Española de Psiquiatría, Coordinador: Santo-Domingo J. Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría sobre diagnóstico y tratamiento del alcoholismo y otras dependencias. Madrid: Aula Médica., 2000.
- (234) Verkes RJ, Pijl H, Meinders AE, Van-Kempen GM. Borderline personality, impulsiveness, and platelet monoamine measures in bulimia nervosa and recurrent suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 1996; 40(3):173-180.
- (235) Links P, Heslegrave R, Vilella J. Psychopharmacological management of personality disorders: an outcome-focused model. In: Silk KR, editor. *Biology of Personality Disorders*. Washington: Review of Psychiatry Series. American Psychiatry Press, 1998: 93-120.
- (236) Barrat ES, Stanford MS. Impulsiveness. In: Costello CG, editor. *Personality characteristics of the personality disordered*. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1995: 91-119.
- (237) Evans C, Lacey JH. Multiple self-damaging behaviour among alcoholic women. A prevalence study. *Br J Psychiatry* 1992; 161:643-647.

- (238) Mehlum L, Friis S, Vaglum P, Karterud S. The longitudinal pattern of suicidal behaviour in borderline personality disorder: a prospective follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90(2):124-130.
- (239) Apter A, Plutchik R, van-Praag HM. Anxiety, impulsivity and depressed mood in relation to suicidal and violent behavior. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87(1):1-5.
- (240) Evans J, Platts H, Liebenau A. Impulsiveness and deliberate self-harm: a comparison of "first-timers" and "repeaters". *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93(5):378-380.
- (241) Westrin A, Engstrom G, Ekman R, Traskman-Bendz L. Correlations between plasma-neuropeptides and temperament dimensions differ between suicidal patients and healthy controls. *J Affect Disord* 1998; 49(1):45-54.
- (242) Kashden J, Fremouw WJ, Callahan TS, Franzen MD. Impulsivity in suicidal and nonsuicidal adolescents. *J Abnorm Child Psychol* 1993; 21(3):339-353.
- (243) Rohde P, Seeley JR, Mace DE. Correlates of suicidal behavior in a juvenile detention population. *Suicide Life Threat Behav* 1997; 27(2):164-175.
- (244) Horesh N, Rolnick T, Iancu I, Dannon P, Lepkifker E, Apter A *et al.* Anger, impulsivity and suicide risk. *Psychother Psychosom* 1997; 66(2):92-96.
- (245) Castrogiovanni P, Pieraccini F, Di Muro A. Suicidality and aggressive behaviour. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(2):144-148.
- (246) Klerman GL. Clinical epidemiology of suicide. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 Suppl:33-38.
- (247) Mason RP, Herbette LG, Silverman DI. Can altering serum cholesterol affect neurologic function? *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23:1339-1342.
- (248) O'Donnell I, Farmer R, Catalan J. Explaining suicide: the views of survivors of serious suicide attempts. *Br J Psychiatry* 1996; 168(6):780-786.
- (249) Baca-Garcia E, Díaz-Sastre C, Basurte-Villamor E. A prospective study of the paradoxical relationship between impulsivity and lethality of suicide attempts. *J Clin Psychiatry* 2001; 60 (Suppl 1):89-93.
- (250) Mann JJ, Malone KM, Nielsen DA, Goldman D, Erdos J, Gelernter J. Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1997; 154(10):1451-1453.
- (251) Rubio G, Montero I, Jauregui J, Marin JJ, Santo-Domingo J. Relación entre conducta violenta y tentativas autolíticas. *Arch Neurobiol (Madr)* 1998; 61(4):317-326.
- (252) Marín-Lozano J, De Lucas-Taracena MT, Sierra-Nieto C, Martínez-Sáez ML, Álvarez-Avelló S, Casado-Prieto MA *et al.* Tentativas de suicidio en la urgencia del hospital general: un estudio epidemiológico y clínico. *Anales de Psiquiatría* 1995; 11(7):259-263.
- (253) Plutchik R, Van Praag HM, Picard S, Conte HR, Korn M. Is there a relation between the seriousness of suicidal intent and the lethality of the suicide attempt? *Psychiatry Res* 1989; 27(1):71-79.
- (254) Hall RC, Platt DE. Suicide risk assessment: a review of risk factors for suicide in 100 patients who made severe suicide attempts. Evaluation of suicide risk in a time of managed care. *Psychosomatics* 1999; 40(1):18-27.
- (255) Suokas J, Lonnqvist J. Outcome of attempted suicide and psychiatric consultation: risk factors and suicide mortality during a five-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84(6):545-549.
- (256) Hamdi E, Amin Y, Mattar T. Clinical correlates of intent in attempted suicide. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83(5):406-411.
- (257) Ekeberg O, Jacobsen D, Sorum Y, Aass G. Self-poisoning and the menstrual cycle. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73(3):239-241.
- (258) Moscicki EK. Epidemiology of suicidal behavior. *Suicide Life Threat Behav* 1995; 25(1):22-35.

BIBLIOGRAFÍA

- (259) Mann JJ. Violence and aggression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Nueva York: Raven Press, 1995: 1919-1928.
- (260) de Moore GM, Robertson AR. Suicide attempts by firearms and by leaping from heights: a comparative study of survivors. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9):1425-1431.
- (261) Barrat ES. Impulsiveness and aggression. In: Monahan J, Steadman HJ, editors. *Violence and mental disorder. Development in risk assessment*. Chicago: The university of Chicago Press, 1994: 285-302.
- (262) Barratt ES, Slaughter L. Defining, measuring, and predicting impulsive aggression: a heuristic model. *Behav Sci Law* 1998; 16(3):285-302.
- (263) Kavoussi R, Armstead P, Coccaro E. The neurobiology of impulsive aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20(2):395-403.
- (264) Saiz J. *Psiquiatría y violencia*. Monografías de Psiquiatría 1998; 10(1):1-2.
- (265) Carrasco JL, Saiz J. *Biología de las conductas violentas*. Monografías de Psiquiatría 1998; 10(1):2-4.
- (266) Plutchik R, Van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 Suppl:39-43.
- (267) Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM *et al*. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(8):729-738.
- (268) Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23(1):11-25.
- (269) Barratt ES, Stanford MS, Dowdy L, Liebman MJ, Kent TA. Impulsive and premeditated aggression: a factor analysis of self-reported acts. *Psychiatry Res* 1999; 86(2):163-173.
- (270) Conner KR, Duberstein PR, Conwell Y, Seidlitz L, Caine ED. Psychological vulnerability to completed suicide: a review of empirical studies. *Suicide Life Threat Behav* 2001; 31(4):367-385.
- (271) Duberstein PR, Conwell Y, Caine ED. Age differences in the personality characteristics of suicide completers: preliminary findings from a psychological autopsy study. *Psychiatry* 1994; 57(3):213-224.
- (272) Maser JD, Akiskal HS, Schettler P, Scheftner W, Mueller T, Endicott J *et al*. Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or non-lethal suicidal behavior? *Suicide Life Threat Behav* 2002; 32:10-32.
- (273) Kotler M, Iancu I, Efroni R, Amir M. Anger, impulsivity, social support and suicide risk in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189:162-167.
- (274) Oquendo MA, Waternaux C, Brodsky B, Parsons B, Haas GL, Malone KM *et al*. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord* 2000; 59(2):107-117.
- (275) Stanley B, Gameroff MJ, Michalsen V, Mann JJ. Are suicide attempters who self-mutilate a unique population? *Am J Psychiatry* 2001; 158:427-432.
- (276) Herpertz S, Steinmeyer SM, Marx D, Oidtmann A, Sass H. The significance of aggression and impulsivity for self-mutilative behavior. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28 Suppl 2:64-72.
- (277) Apter A, Gothelf D, Orbach I, Weizman R, Ratzoni G, Har ED *et al*. Correlation of suicidal and violent behavior in different diagnostic categories in hospitalized adolescent patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(7):912-918.
- (278) Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(12):1145-1152.

- (279) Horesh N, Gothelf D, Ofek H, Weizman T, Apter A. Impulsivity as a correlate of suicidal behavior in adolescent psychiatric inpatients. *Crisis* 1999; 20(1):8-14.
- (280) Kingsbury S, Hawton K, Steinhardt K, James A. Do adolescents who take overdoses have specific psychological characteristics? A comparative study with psychiatric and community controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(9):1125-1131.
- (281) Goldney R, Winefield A, Saebel J, Winefield H, Tiggeman M. Anger, suicidal ideation, and attempted suicide: a prospective study. *Compr Psychiatry* 1997; 38(5):264-268.
- (282) Woodruff-Borden J, Stanley MA, Lister SC, Tabacchi MR. Nonclinical panic and suicidality: prevalence and psychopathology. *Behav Res Ther* 1997; 35(2):109-116.
- (283) Fawcett J, Busch KA, Jacobs D, Kravitz HM, Fogg L. Suicide: a four-pathway clinical-biochemical model. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836(1971-1981):-1981.
- (284) Poulin F, Boivin M. Reactive and proactive aggression: evidence of a two factor-model. *Psychological Assessment* 2000; 12:115-122.
- (285) Busch KA, Fawcett J, Jacobs DG. Clinical correlates of inpatient suicide. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(1):14-19.
- (286) Korn ML, Plutchik R, Van Praag HM. Panic-associated suicidal and aggressive ideation and behavior. *J Psychiatr Res* 1997; 31(4):481-487.
- (287) Stein D, Apter A, Ratzoni G, Har-Even D, Avidan G. Association between multiple suicide attempts and negative affects in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(5):488-494.
- (288) Minkoff K, Bergman E, Beck AT, Beck R. Hopelessness, depression, and attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1973; 130(4):455-459.
- (289) Wetzel RD. Hopelessness, depression, and suicide intent. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(9):1069-1073.
- (290) Bedrosian RC, Beck AT. Cognitive aspects of suicidal behavior. *Suicide Life Threat Behav* 1979; 9(2):87-96.
- (291) Weissman AN, Beck AT, Kovacs M. Drug abuse, hopelessness, and suicidal behavior. *Int J Addict* 1979; 14(4):451-464.
- (292) Dyer JA, Kreitman N. Hopelessness, depression and suicidal intent in parasuicide. *Br J Psychiatry* 1984; 144:127-133.
- (293) Young MA, Fogg LF, Scheftner W, Fawcett J, Akiskal H, Maser J. Stable trait components of hopelessness: baseline and sensitivity to depression. *J Abnorm Psychol* 1996; 105(2):155-165.
- (294) Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT. Personality traits and cognitive styles as risk factors for serious suicide attempts among young people. *Suicide Life Threat Behav* 1999; 29(1):37-47.
- (295) Brown LK, Overholser J, Spirito A, Fritz GK. The correlates of planning in adolescent suicide attempts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30(1):95-99.
- (296) Beck AT, Steer RA, Kovacs M, Garrison B. Hopelessness and eventual suicide: a 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. *Am J Psychiatry* 1985; 142(5):559-563.
- (297) Ramos BJ, Cordero VA. Riesgo de suicidio después de un intento de suicidio (incidencia y evaluación predictiva). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1989; 17(2):119-125.
- (298) Dyck MJ. Positive and negative attitudes mediating suicide ideation. *Suicide Life Threat Behav* 1991; 21(4):360-373.
- (299) Malone KM, Haas GL, Ellis SP, Li S, Mann JJ. Protective factors against suicidal acts in major depression: reasons for living. *Am J Psychiatry* 2000; 157(7):1084-1088.

BIBLIOGRAFÍA

- (300) Keller F, Wolfersdorf M. Hopelessness and the tendency to commit suicide in the course of depressive disorders. *Crisis* 1993; 1993; 14(4):173-177.
- (301) Young MA, Fogg LF, Scheftner WA, Fawcett JA. Interactions of risk factors in predicting suicide. *Am J Psychiatry* 1994; 151(3):434-435.
- (302) Dahlsgaard KK, Beck AT, Brown GK. Inadequate response to therapy as a predictor of suicide. *Suicide Life Threat Behav* 1998; 28(2):197-204.
- (303) Kaslow N, Thompson M, Meadows L, Chance S, Puett R, Hollins L *et al.* Risk factors for suicide attempts among African American women. *Depress Anxiety* 2000; 12(1):13-20.
- (304) Hjelmeland H. Repetition of parasuicide: a predictive study. *Suicide Life Threat Behav* 1996; 26(4):395-404.
- (305) Oquendo MA, Kamali M, Ellis SP, Grunebaum MF, Malone KM, Brodsky BS *et al.* Adequacy of antidepressant treatment after discharge and the occurrence of suicidal acts in major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2002; 159(10):1746-1751.
- (306) Isometsa ET, Lonnqvist JK. Suicide attempts preceding completed suicide [see comments]. *Br J Psychiatry* 1998; 173:531-535.
- (307) Ekeberg O, Ellingsen O, Jacobsen D. Suicide and other causes of death in a five-year follow-up of patients treated for self-poisoning in Oslo. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83(6):432-437.
- (308) Nielsen B, Wang AG, Brille-Brahe U. Attempted suicide in Denmark. IV. A five-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81(3):250-254.
- (309) Nordstrom P, Asberg M, Aberg WA, Nordin C. Attempted suicide predicts suicide risk in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92(5):345-350.
- (310) Suokas J, Suominen K, Isometsa E, Ostamo A, Lonnqvist J. Long-term risk factors for suicide mortality after attempted suicide--findings of a 14-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104(2):117-121.
- (311) Ostamo A, Lonnqvist J. Excess mortality of suicide attempters. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36(1):29-35.
- (312) Tejedor MC, Diaz A, Castillon JJ, Pericay JM. Attempted suicide: repetition and survival--findings of a follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100(3):205-211.
- (313) Saiz J, Montejo ML. La tentativa de suicidio en el hospital general. *Arch Fac Med Madrid* 1976; 4:211-220.
- (314) Schmidtke A, Bille BU, DeLeo D, Kerkhof A, Bjerke T, Crepet P *et al.* Attempted suicide in Europe: rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. Results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93(5):327-338.
- (315) SeguíMontesinos J. Las tentativas autolíticas reincidentes en el servicio de urgencias de un hospital general. *Psiquis* 1989; 10:264-268.
- (316) Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, Portera L, Weiner C. The prevalence of aborted suicide attempts among psychiatric in-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96(6):492-496.
- (317) Arensman E, Kerkhof JF. Classification of attempted suicide: a review of empirical studies, 1963-1993. *Suicide Life Threat Behav* 1996; 26(1):46-67.
- (318) De Moore GM, Robertson AR. Suicide in the 18 years after deliberate self-harm. A prospective study. *Br J Psychiatry* 1996; 169:489-494.
- (319) Hall DJ, O'Brien F, Stark C, Pelosi A, Smith H. Thirteen-year follow-up of deliberate self-harm, using linked data. *Br J Psychiatry* 1998; 172:239-242.
- (320) Nordstrom P, Samuelsson M, Asberg M. Survival analysis of suicide risk after attempted suicide. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91(5):336-340.

- (321) Hjelmeland H, Bjerke T. Parasuicide in the county of Sor-Trondelag, Norway. General epidemiology and psychological factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1996; 31(5):272-283.
- (322) Wintemute GJ, Parham CA, Beaumont JJ, Wright M, Drake C. Mortality among recent purchasers of handguns. *N Engl J Med* 1999; 341(21):1583-1589.
- (323) Bunney WEJ, Fawcett JA. Possibility of a biochemical test for suicide potential. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13:232-239.
- (324) Ros Montalban S. La conducta suicida. Arán ed. Madrid: 1997.
- (325) Van Praag H.M. Biological suicide research: outcome and limitations. *Biol Psychiatry* 1986; 21(13):1305-1323.
- (326) Mann JJ. Psychobiologic predictors of suicide. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 Suppl:39-43.
- (327) Mann JJ. Psychobiologic predictors of suicide. *Psychiatr Q* 1993; 64(4):345-358.
- (328) Traskman-Bendz L, Asberg M, Nordstrom P, Stanley M. Biochemical aspects of suicidal behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 1989; 13 Suppl:35-44.
- (329) Van Praag HM. Depression, suicide and the metabolism of serotonin in the brain. *J Affective Dis* 1982; 4:275-290.
- (330) Montejo ML, Saiz J, Ayuso-Gutiérrez JL. Estudios de la agresividad en una muestra de suicidios frustrados. *Rev Psic Gen y Apl* 1976; 31:823-826.
- (331) Ramos Brieva JA, Rodríguez Pindado R, Cordero Villafáfila A, Del Rio Vega J. Desarrollo de un índice de probabilidad de riesgo suicida en las depresiones. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1989; 17(5):333-352.
- (332) Mann JJ, McBride PA, Brown RP, Linnola, Leon AC, DeMeo M *et al.* Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(6):442-446.
- (333) Yehuda R, Southwick SM, Ostroff RB, Mason JW, Giller E. Neuroendocrine aspects of suicidal behavior. *Neurol Clin* 1988; 6(1):83-102.
- (334) Maes M MHY. The serotonin hypothesis of major de-pression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Nueva York: Raven, 1995: 933-944.
- (335) Schatzberg A.F., Schildkraut J.J. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer D.J., editors. *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Nueva York: Raven, 1995: 911-920.
- (336) Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression. In: Bloom FE, Kupfer D.J., editors. *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Nueva York: Raven, 1995: 921-931.
- (337) Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG. 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. *Br J Psychiatry* 1967; 113(505):1407-1411.
- (338) Pare CM, Yeung DP, Price K, Stacey RS. 5-hydroxytryptamine, noradrenaline, and dopamine in brainstem, hypothalamus, and caudate nucleus of controls and of patients committing suicide by coal-gas poisoning. *Lancet* 1969; 2(7612):133-135.
- (339) Lloyd KG, Farley IJ, Deck JH, Hornykiewicz O. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974; 11(0):387-397.
- (340) Arranz B, San L, Rosel P, Callado LF, Meana JJ. La neurotransmisión monoaminérgica en el suicidio (I). El sistema serotoninérgico. *Psiquiatr Biol* 1997; 4(5):205-212.
- (341) Ros M. Neurobiología de la conducta suicida. In: Ros M, editor. *La conducta suicida*. Madrid: Editorial Libro del año, 1997: 29-43.

BIBLIOGRAFÍA

- (342) Beskow J, Gottfries CG, Roos BE, Winblad B. Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: post mortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53(1):7-20.
- (343) Bourne HR, Bunney-WE J, Colburn RW, Davis JM, Davis JN, Shaw DM *et al.* Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *Lancet* 1968; 2(7572):805-808.
- (344) Korpi ER, Kleinman JE, Goodman SI, Phillips I, DeLisi LE, Linnoila M *et al.* Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in brains of suicide victims. Comparison in chronic schizophrenic patients with suicide as cause of death. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(6):594-600.
- (345) Arato M, Tekes K, Tothfalusi L, Magyar K, Palkovits M, Demeter E *et al.* Serotonergic split brain and suicide. *Psychiatry Res* 1987; 21(4):355-356.
- (346) Crow TJ, Cross AJ, Cooper SJ, Deakin JF, Ferrier IN, Johnson JA *et al.* Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology* 1984; 23(12B):1561-1569.
- (347) Owen F, Cross AJ, Crow TJ, Deakin JF, Ferrier IN, Lofthouse R *et al.* Brain 5-HT-2 receptors and suicide [letter]. *Lancet* 1983; 2(8361):1256.
- (348) Cheetham SC, Crompton MR, Czudek C, Horton RW, Katona CL, Reynolds GP. Serotonin concentrations and turnover in brains of depressed suicides. *Brain Res* 1989; 502(2):332-340.
- (349) Ohmori T, Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in suicide brain: the concentration of 5-HIAA, HVA, and tryptophan in frontal cortex of suicide victims. *Biol Psychiatry* 1992; 32(1):57-71.
- (350) Arranz B, Blennow K, Eriksson A, Mansson JE, Marcusson J. Serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic measures in suicide brains. *Biol Psychiatry* 1997; 41(10):1000-1009.
- (351) Cochran E, Robins E, Grote S. Regional serotonin levels in brain: a comparison of depressive suicides and alcoholic suicides with controls. *Biol Psychiatry* 1976; 11(3):283-294.
- (352) Stanley M, Virgilio J, Gershon S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science* 1982; 216(4552):1337-1339.
- (353) Perry EK, Marshall EF, Blessed G, Tomlinson BE, Perry RH. Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. *Br J Psychiatry* 1983; 142:188-192.
- (354) Meyerson LR, Wennogle LP, Abel MS, Coupet J, Lippa AS, Rauh CE *et al.* Human brain receptor alterations in suicide victims. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17(1):159-163.
- (355) 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(10):954-959.
- (356) Paul SM, Rehavi M, Skolnick P. High affinity binding of anti-depressants to a biogenic amine transport site in human brain and platelet: studies in depression. In: Post RM, Bellinger JC, editors. *Neurobiology of mood disorders*. Baltimore: William and Wilkins, 1984: 845-853.
- (357) Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A. Autoradiographic analysis of tritiated imipramine binding in the human brain post mortem: effects of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(3):237-241.
- (358) Rosel P, Arranz B, Vallejo J, Oros M, Menchon JM, Alvarez P *et al.* High affinity [3H]imipramine and [3H]paroxetine binding sites in suicide brains. *J Neural Transm* 1997; 104(8-9):921-929.
- (359) Owen F, Chambers DR, Cooper SJ, Crow TJ, Johnson JA, Lofthouse R *et al.* Serotonergic mechanisms in brains of suicide victims. *Brain Res* 1986; 362(1):185-188.

- (360) Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in the brain of suicidal victims: 5ht2 binding sites in the frontal cortex of suicide victims and controls subjects. *Am J Psychiatry* 1989; 146:730-736.
- (361) Mann JJ, Petito C, Stanley M, McBride PA, Chin J, Philgene A. Amine receptor binding and monoamine oxidase activity in postmortem human brain tissue: effect of age, gender, and postmortem delay. In: Burrows GD, Norman TR, Dennerstein L, editors. *Clinical and pharmacological studies in psychiatric disorders*. Londres: John Libary and Co, 1985: 37-39.
- (362) Cuenca E., Collaut-Jauregui J., Lopez-Munoz F., Alamo C. Serotonina y depresion. *Psiquiatría Biológica* 1996; 3(2):53-70.
- (363) Shapira B, Newman M, Lerer B. Serotonergic mechanisms in depression: clinical insights and biological correlates. *Isr J Med Sci* 1994; 30(2):162-167.
- (364) Mann JJ, Arango V, Marzuk PM, Theccanat S, Reis DJ. Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide. A review of post-mortem studies. *Br J Psychiatry Suppl* 1989;(8):7-14.
- (365) Bobes García, Martínez Sáiz, González García-Portilla, Bousoño García. Bases biológicas de las conductas suicidas y parasuicidas. *Focus Psychiatry* 1996; 3:52-64.
- (366) Ayuso JL, Ayuso-Mateos JL. Actividad serotoninérgica y conducta suicida. *An Psiquiatr* 1988; 4(4):135-140.
- (367) Asberg M, Thoren P, Traksman L. "Serotonin-depression" a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science* 1976; 191:478-480.
- (368) Traskman L, Asberg M, Bertilsson L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:631-636.
- (369) Banki CM, Arato M, Papp Z. Biochemical markers in suicidal patients. Investigation with cerebro spinal fluid amine metabolites and neuroendocrine tests. *J Affect Disord* 1984; 6:341-350.
- (370) Agren H. Life at risk: markers of suicidality in depression. *Psychiatr Dev* 1983; 1:87-04.
- (371) Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979; 1(2):131-139.
- (372) Willcutt EG, Pennington BF, Chhabildas NA, Friedman MC, Alexander J. Psychiatric comorbidity associated with DSM.IV ADHD in a nonreferred sample of twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1355-1362.
- (373) Roy A, Pollack S. Are cerebrospinal fluid or urinary monoamine metabolite measures stronger correlates of suicidal behavior in depression? *Neuropsychobiology* 1994; 29(4):164-167.
- (374) Nordstrom P, Gustavsson P, Edman G, Asberg M. Temperamental vulnerability and suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav* 1996; 26(4):380-394.
- (375) Roy A, De Jong J, Linnoila M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A 5-Year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:609-612.
- (376) Asberg M. Neurotransmitters and suicidal behavior. The evidence from cerebrospinal fluid studies. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836(1971-1981):-1981.
- (377) López-Ibor JJ, Lana F, Saiz J. Conducta suicida impulsiva y serotonina. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1990; 18(5):316-325.
- (378) Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB *et al*. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1990 Feb;47(2):124]. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(7):587-599.

BIBLIOGRAFÍA

- (379) Saiz J, Perez-de los Cobos JC, Lopez-Ibor JJ. Ácido 5-hidroxi-indol-acético en LCR como marcador en la depresión y el suicidio. *Phronesis* 1986; 7(1):43-53.
- (380) Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE *et al.* Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982; 139(6):741-746.
- (381) Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M. Low cerebrospinal fluid 5-Hydroxyindolacetic and concentration differentiates impulsive from non impulsive violent behavior. *Life Sci* 1983; 33:2609-2614.
- (382) Lidberg L, Tuck JR, Asberg M. Homicide, suicide and CSF 5-HIAA. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71:230-236.
- (383) Virkkunen M, Nuutila A, Goodwin FK, Linnoila M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in male arsonists [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1989 Oct;46(10):960]. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(3):241-247.
- Montalbán S, Peris-Díaz MD, Gracia-Marco R, editors. *Impulsividad*. Barcelona: Psiquiatría Editores, 2004: 175-194.
- (385) Asberg M, Schalling D, Träskman-Bendz L, Wägner A. Psychobiology of suicide, impulsivity and related phenomena. *Psychopharmacology: The third generation of progress* ED - Meltzer, HY. New York: Raven Press, 1987: 655-668.
- (386) Meltzer HY, Perline R, Tricou BJ, Lowy M, Robertson A. Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. II. Relation to suicide, psychosis, and depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41(4):379-387.
- (387) González-Moreno A, Pichot W., Hansenne M., Kjiri S., Wauthy P., Papart P. *et al.* Test del flesinoxano en la depresión mayor y en la conducta suicida. *Psiquiatría Biológica* 1996; 3(4):142-146.
- (388) Ros-Montalbán S. Marcadores biológicos de la conducta suicida. In: Ros M, editor. *La conducta suicida*. Madrid: Editorial Libro del año, 1997: 213-222.
- (389) Siever LJ, Murphy DL, Slater S, de la Vega E, Lipper S. Plasma prolactin changes following fenfluramine in depressed patients compared to controls: an evaluation of central serotonergic responsivity in depression. *Life Sci* 1984; 34(11):1029-1039.
- (390) López-Ibor JJ, Lana F, Iz S. Conductas autolíticas impulsivas y serotonina. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1990; 18:316-325.
- (391) López-Ibor JJ, Lana F, Saiz J. Serotonin, impulsivity and suicidal behavior. In: Stefanis CN, editor. *Psychiatry: A world perspective*. Elsevier Science Publisher B. V. (Biomedical Division), 1990: 524-529.
- (392) Gunnell D, Middleton N, Frankel S. Method availability and prevention of suicide: a re-analysis of secular trends in England and Wales. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35:437-443.
- (393) Pandey GN. Altered serotonin function in suicide. Evidence from platelet and neuroendocrine studies. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836(1971-1981):-1981.
- (394) Malone KM, Corbitt EM, Li S, Mann JJ. Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. *Br J Psychiatry* 1996; 168(3):324-329.
- (395) Agreen H. Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlation with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res* 1980; 3:225-236.
- (396) Roy A, Agren H, Pickar D. Reduced CSF concentrations of homovanillic acid to 5-hydroxyindoleacetic acid ratios in depressed patients: relationship to suicidal behavior and dexamethasone non-suppression. *Am J Psychiatry* 1998; 143:1539-1545.
- (397) Post RM, Ballenger JC, Goodwin FK. Cerebrospinal fluid studies of neurotransmitter function in maniac and depressive illness. In: Wood JH, editor. *Neurobiology of Cerebrospinal fluid*. Nueva York: Plenum Press, 1980: 685-717.

- (398) Agren H, Mefford I, Rudorfer M. Interacting neurotransmitter system: a non-experimental approach to the 5-HIAA HVA correlation in human CSF. *J Psychiatry Res* 1986; 20:175-193.
- (399) González-Moreno A, Pichot W, Hansenne M, Kjiri S, Wauthy P, Papart P *et al.* Evaluación neuroendocrina de la función catecolaminérgica en la conducta suicida. *Psiquiatría Biológica* 1994; 1(3).
- (400) Roy A, Lamparski D, De Jong J, Adinoff B, Ravitz B, George DT *et al.* Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in alcoholic patients who attempt suicide. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81(1):58-61.
- (401) Galva MD, Bondiolotti GP, Olasmaa M, Picotti GB. Effect of aging on lazabemide binding, monoamine oxidase activity and monoamine metabolites in human frontal cortex. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 101(1-3):83-94.
- (402) Murphy DL. Peripheral indices of central serotonin function in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 600(1971-1981):-1981.
- (403) Manchon M, Kopp N, Rouzioux JJ, Lecestre D, Deluermoz S, Miachon S. Benzodiazepine receptor and neurotransmitter studies in the brain of suicides. *Life Sci* 1987; 41(24):2623-2630.
- (404) Ruiz J, Gabilondo AM, Meana JJ, Garcia SJ. Increased [3H] raclopride binding sites in postmortem brains from schizophrenic violent suicide victims. *Psychopharmacology Berl* 1992; 109(4):410-414.
- (405) Murray AM, Hyde TM, Knable MB, Herman MM, Bigelow LB, Carter JM *et al.* Distribution of putative D4 dopamine receptors in postmortem striatum from patients with schizophrenia. *J Neurosci* 1995; 15(3 Pt 2):2186-2191.
- (406) Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Thompson PA, Meltzer HY. Dopamine D4 receptors and effects of guanine nucleotides on [3H]raclopride binding in postmortem caudate nucleus of subjects with schizophrenia or major depression. *Brain Res* 1995; 681(1-2):109-116.
- (407) Callado LF, Arranz B, Meana JJ. La transmisión monoaminérgica en el suicidio (II). Los sistemas catecolaminérgicos. *Psiquiatría Biológica* 1997; 4(6):237-246.
- (408) Pichot W, Hansenne M, Moreno AG. Suicidal behavior and growth hormone response to apomorphine test. *Biol Psychiatry* 1992; 31:1213-1219.
- (409) Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biol Psychiatry* 1996; 39:112-120.
- (410) Ostroff R, Giller E, Bonese K, Ebersole E, Harkness L, Mason J. Neuroendocrine risk factors of suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1982; 139(10):1323-1325.
- (411) Secunda SK, Cross CK, Kosiow S. Biochemistry and suicidal behavior in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1986; 21:756-767.
- (412) Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Leotsakou C. Neurochemical variables in subjects with adjustment disorder after suicide attempts. *Eur Psychiatry* 2000; 15(3):190-195.
- (413) Brown G, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE. Agresión suicide and serotonin: relationship to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982; 139:741-746.
- (414) Moses SG, Robins E. Regional distribution of norepinephrine and dopamine in brains of depressive suicides and alcoholic suicides. *Psychopharmacol Commun* 1975; 1(3):327-337.
- (415) Ordway GA, Widdowson PS, Smith KS, Halaris A. Agonist bindings to α -adrenoceptors is elevated in the locus coeruleus from victims of suicide (REVISAR). *J Neurochem* 1994; 63:617-624.

BIBLIOGRAFÍA

- (416) 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(1-2):271-282.
- (417) Meana JJ, Garcia SJ. Increased alpha 2-adrenoceptor density in the frontal cortex of depressed suicide victims. *J Neural Transm* 1987; 70(3-4):377-381.
- (418) Gonzalez AM, Pascual J, Meana JJ, Barturen F, del-Arco C, Pazos A *et al.* Autoradiographic demonstration of increased alpha 2-adrenoceptor agonist binding sites in the hippocampus and frontal cortex of depressed suicide victims. *J Neurochem* 1994; 63(1):256-265.
- (419) Meana JJ, Barturen F, Garcia SJ. Alpha 2-adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biol Psychiatry* 1992; 31(5):471-490.
- (420) Callado LF, Meana JJ, Grijalba B, Pazos A, Sastre M, Garcia SJ. Selective increase of alpha2A-adrenoceptor agonist binding sites in brains of depressed suicide victims. *J Neurochem* 1998; 70(3):1114-1123.
- (421) De-Paermentier F, Mauger JM, Lowther S, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain alpha-adrenoceptors in depressed suicides. *Brain Res* 1997; 757(1):60-68.
- (422) Asakura M, Tsukamoto T, Imafuku J, Matsui H, Ino M, Hasegawa K. Quantitative analysis of rat brain alpha 2-receptors discriminated by [3H]clonidine and [3H]rauwolscine. *Eur J Pharmacol* 1984; 106(1):141-147.
- (423) Biegón A, Israeli M. Regionally selective increases in beta-adrenergic receptor density in the brains of suicide victims. *Brain Res* 1988; 442(1):199-203.
- (424) Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M *et al.* Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(11):1038-1047.
- (425) Stockmeier CA, Meltzer HY. Beta-adrenergic receptor binding in frontal cortex of suicide victims. *Biol Psychiatry* 1991; 29(2):183-191.
- (426) Young LT, Li PP, Kish SJ, Warsh JJ. Cerebral cortex beta-adrenoceptor binding in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1994; 30(2):89-92.
- (427) Little KY, Clark TB, Ranc J, Duncan GE. Beta-adrenergic receptor binding in frontal cortex from suicide victims. *Biol Psychiatry* 1993; 34(9):596-605.
- (428) Parini A. Imidazoline binding sites. Pharmacological and molecular characteristics. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 763(1971-1981):-1981.
- (429) Garcia SJ, Miralles A, Sastre M, Escriba PV, Olmos G, Meana JJ. I₂-imidazoline receptors in the healthy and pathologic human brain. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 763(1971-1981):-1981.
- (430) Piletz JE, Halaris A, Ernsberger PR. Psychopharmacology of imidazoline and alpha 2-adrenergic receptors: implications for depression. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 9(1):29-66.
- (431) Pichot W, Ansseau M, González-Moreno A. Relationship between alpha-2-adrenergic function and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Res* 1994; 52:115-123.
- (432) Biegón A, Fieldust S. Reduced tyrosine hydroxylase immunoreactivity in locus coeruleus of suicide victims. *Synapse* 1992; 10(1):79-82.
- (433) Fañanás-Saura L, Arias-Sampérez B. Aspectos genéticos de la impulsividad y de la agresividad en trastornos psiquiátricos. In: Ros-Montalbán S, Peris-Díaz MD, Gracia-Marco R, editors. *Impulsividad*. Barcelona: Psiquiatría Editores, S.L., 2004: 63-77.
- (434) Cross J, Cheetham S, Crompton M, Katona C, Horton R. Brain GABA-B binding sites in depressed suicide victims. *Psychiatry Res* 1988; 26:119-129.

- (435) Pandey G, Conley R, Pandey S, Goel S, Roberts R, Tamminga C *et al.* Benzodiazepine receptors in the post-mortem brain of suicide victims and schizophrenic subjects. *Psychiatry Res* 1997; 71(3):137-149.
- (436) Platman S, Plutchik R, Weinstein B. Psychiatric, physiological behavioral and selfreport measures in relation to a suicide attempt. *P Psychiatric Res* 1971; 8:127-137.
- (437) Fichter MM, Quadiflieg N, Rief W. Course of multiimpulsive bulimia. *Psychol Med* 1994; 24:591-604.
- (438) Bunney WEJ, Fawcett JA, Davis JM, Gifford S. Further evaluation of urinary 17-hydroxycorticosteroids in suicidal patients. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21(2):138-150.
- (439) Levy B, Hansen E. Failure of the urinary test for suicide potential. Analysis of urinary 17-OHCS steroid findings prior to suicide in two patients. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 20(4):415-418.
- (440) Mancini C, Brown GM. Urinary catecholamines and cortisol in parasuicide. *Psychiatry Res* 1992; 43:31-42.
- (441) Krieger G. Biochemical predictors of suicide. *Dis Nerv Syst* 1970; 31:478-482.
- (442) Traksman L, Tybring G, Asberg M. Cortisol in the CSF of depressed and suicidal patients. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:761-767.
- (443) Kocsis JH, Kennedy S, Brown RD. Suicide and adrenocortical function. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22:650-655.
- (444) Zimmerman M, Coryell W. Limited utility of the 1 mg dexamethasone suppression test as a measure of hypercortisolism. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:200-201.
- (445) Thorell LH, Kjellman BF, D'Elia G. Electrodermal activity in relation to cortisol dysregulation in depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:743-753.
- (446) Brown DW, Ketter TA, Crumlish J, Post RM. Carbamazepine-induced increases in total serum cholesterol: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:431-437.
- (447) Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 3:15-21.
- (448) Targum SD, Rosen L, Capodanno AE. The dexamethasone suppression test in suicidal patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1983; 140(7):877-879.
- (449) Ennis J, Barnes RA, Kennedy S. The dexamethasone suppression test and suicidal patients. *Br J Psychiatry* 1985; 147:419-423.
- (450) Banki CM, Vojnik M, Papp Z, Balla KZ, Arato M. Cerebrospinal fluid magnesium and calcium related to amine metabolites, diagnosis, and suicide attempts. *Biol Psychiatry* 1985; 20(2):163-171.
- (451) Robbins DR, Alessi NE. Suicide and the dexamethasone suppression test in adolescence. *Biological Psychiatry* 1985; 20:107-110.
- (452) Coryell W, Schiesser MA. Suicide and the dexamethasone suppression test in unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1981; 138:1120-1121.
- (453) Van Wettere JP, Charles G, Wilmotte J. Test de fonction a la dexamethasone et suicide. *Acta Psychiatr Belg* 1983; 83:569-578.
- (454) Brown R, Mason B, Stoll P. Adrenocortical function and suicidal behavior in depressive disorders. *Psychiatry Research* 1986; 17:317-323.
- (455) García-Camba E. Valoración funcional del eje Hipotálamo-Hipofisario-Cortical en la depresión. 1987.
- (456) Linkowski P, Van Wettere JP, Kerkhofs M. Thyrotrophin response to thyreoestimulin in affectively ill women: relationship to suicidal behaviour. *Br J Psychiatry* 1983; 143:401-405.

BIBLIOGRAFÍA

- (457) Corrigan MH, Gillette GM, Quade D, Garbutt JC. Panic, suicide, and agitation: independent correlates of the TSH response to TRH in depression [see comments]. *Biol Psychiatry* 1992; 31(10):984-992.
- (458) Linkowski P, Van Wettere JP, Kerkhofs M. Violent suicidal behavior and the thyrotropin-releasing hormone-thyroidstimulating hormone test: a clinical outcome study. *Neuropsychobiology* 1984; 12:19-22.
- (459) Linkowski P, Mendlewicz J. [Biological aspects of suicide]
Aspects biologiques du suicide. *Acta Psychiatr Belg* 1983; 83(1):7-12.
- (460) Kjellman BF, Ljunggren JG, Beck-Friis J, Wetterber L. Effect of TRH on TSH and prolactin levels in affective disorders. *Psychiatry Res* 1985; 14(4):353-363.
- (461) Korner A, Kirkegaard C, Larsen JK. The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone as a biological marker of suicidal risk in depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76(4):355-358.
- (462) Agren H. Biological markers in major depressive disorders. A clinica and multivariate study. *Acta Universitatis Upsaliensis. Abstracts of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine*, 1981.
- (463) Depue RA, Arbisi P, Spoont MR. Seasonal and mood independence of low prolactin secretion in premenopausal women with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:989-995.
- (464) Mendlewicz J, Vancauter E, Linkowski. The 24 hour profile of prolactin in depression. *Life Sci* 1980; 27:2015-2024.
- (465) Joyce PR, Seliman JD, Donald RA. The unipolar-bipolar depressive dichotomy and relationship between afternoon prolactin and cortisol levels. *J Affect Disord* 1988; 14:189-193.
- (466) Mendlewicz J, Lirikowski P, Kerkhofs M. Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:505-512.
- (467) Lesch KP, Laux G, Erb A. Attenuated growth hormone response to growth hormone-releasing factor in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1987; 22:1495-1499.
- (468) Lesch KP, Laux G, Erb A. Growth hormone (GH) and prolactin responses after GH-releasing hormone in major depressive disorder: relationship to somatomedin C levels and dexamethasone suppressibility of cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13(3):255-263.
- (469) Vallejo J, Ballús C. La depresión desde una perspectiva psicobiológica. In: Ballús, editor. *Psicobiología*. Barcelona: Herder, 1983.
- (470) Sáiz PA, Cocaña J, Díaz J, Muñoz L, González MP, Bobes J. Soporte biológico en el periodo crítico de la conducta parasuicida. 1994;251-255.
- (471) Virkkunen M. Insulin secretion during the glucose tolerance test in antisocial personality. *Br J Psychiatry* 1983; 142:598-604.
- (472) Virkkunen M. Reactive hypoglycemic tendency among arsonists. *Acta Psych Scand* 1984; 69:445-452.
- (473) Tacconi MT, Calzi F, Salmona M. Brain lipids and diet. *Lipids, Health and Behavior*. American Psychological Association, 1997: 197-226.
- (474) Maes M, Delanghe J, Meltzer HY, Scharpe S, D'Hondt P, Cosyns P. Lower degree of esterification of serum cholesterol in depression: relevance for depression and suicide research. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90(4):252-258.
- (475) McLoughlin I, Clarke P. Lipid lowering drugs. *Br J Psychiatry* 1989; 154:275-276.
- (476) Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Does cholesterol lowering increase non-illness-related mortality? [letter; comment]. *Arch Intern Med* 1991; 151(7):1453-1454.

- (477) Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Mortality experience in cholesterol-reduction trials. *N Engl J Med* 1991; 324:922-923.
- (478) Oliver MF. Might treatment of hypercholesterolemia increase non-cardiac mortality? *Lancet* 1991; 337:529-531.
- (479) Saiz-Martínez PA, Gonzalez-Garcia-Portilla MP, Bousoño M, Bobes J. Colesterol y "mortalidad no natural". *Psiquiatría Biológica* 1996; 3(1):21-28.
- (480) Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials [see comments]. *BMJ* 1990; 301(6747):309-314.
- (481) Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323:1112-1119.
- (482) Peto R, Yusuf S, Collins R. Cholesterol-lowering trial results in their epidemiologic context. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:34-51.
- (483) Cortajarena C, Gangoiti A, Conde M, Portilla JI, Basterreche N, Pinilla E. Hipocolesterolemia y suicidio en pacientes psiquiátricos. *Psiquiatría Biológica* 1998; 5:15-19.
- (484) Saiz-Martínez PA, Cocaña-Rodríguez I, Gonzalez-Garcia-Portilla MP, Bobes J. Lípidos y conducta parasuicida. *Psiquiatría Biológica* 1994; 1(1):9-14.
- (485) Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992; 339:727-729.
- (486) Moreno MD, Parellada M, Naene C, Arango C. Impulsividad en la infancia y en la adolescencia. In: Ros-Montalbán S, Peris-Díaz MD, Gracia-Marco R, editors. *Impulsividad*. Barcelona: Psiquiatría Editores, S.L., 2004: 141-162.
- (487) Coordinadores: Gutiérrez-Casares JR, Rey-Sánchez F. *Planificación terapéutica de los Trastornos Psiquiátricos del Niño y del Adolescente*. Gui. Madrid: ENE Publicidad. En colaboración con Smithkline Beecham., 2000.
- (488) Mc Cown WG. Multi-impulsive personality disorder and multiple substance abuse: evidence for members of self-groups. *Br J Addict* 1988; 83:431-432.
- (489) I.López-Gómez. Impulsividad en otras patologías psiquiátricas. In: Ros-Montalbán S, Peris-Díaz MD, Gracia-Marco R, editors. *Impulsividad*. Barcelona: Psiquiatría Editores, S.L., 2004: 163-174.
- (490) Keller F, Wolfersdorf M, Straub R, Hole G. Suicidal behaviour and electrodermal activity in depressive inpatients. *Acta Psych Scand* 1991; 83(5):324-328.
- (491) Struve FA, Klein DF, Saraf KR. Electroencephalographic correlates of suicide ideation and attempts. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27(3):363-365.
- (492) Hansenne M, Pitchot W, Gonzalez MA, Gonzalez TJ, Mirel J, Ansseau M. Psychophysiological correlates of suicidal behavior in depression. A preliminary study. *Neuropsychobiology* 1994; 30(1):1-3.
- (493) Motto JA, Heilbron DC, Juster RP. Development of a clinical instrument to estimate suicide risk. *Am J Psychiatry* 1985; 142(6):680-686.
- (494) Hansenne M, Pitchot W, Gonzalez MA, Zaldua IU, Ansseau M. Suicidal behavior in depressive disorder: an event-related potential study. *Biol Psychiatry* 1996; 40(2):116-122.
- (495) Apter A, van PH, Plutchik R, Sevy S, Korn M, Brown SL. Interrelationships among anxiety, aggression, impulsivity, and mood: a serotonergically linked cluster? [see comments]. *Psychiatry Res* 1990; 32(2):191-199.
- (496) Hengeveld MW. Serotonin in attempted suicide. *J Psychosom Res* 1994; 38(7):639-641.
- (497) Hirschfeld RMA, Russell JM. Assessment and treatment of suicidal patients. *N Engl J Med* 1997; 337(13):910-915.

BIBLIOGRAFÍA

- (498) Bateman A, Fonagy P. Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156(10):1563-1569.
- (499) Bateman A, Fonagy P. Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalization: an 18-month follow-up. *Am J Psychiatry* 2001; 158(1):36-42.
- (500) Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 932:24-38.
- (501) Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10(2):59-75.
- (502) Malone KM. Pharmacotherapy of affectively ill suicidal patients. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20(3):613-624.
- (503) Prien RF, Klett CJ, Caffey EM, Jr. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *Am J Psychiatry* 1974; 131(2):198-203.
- (504) Avery D, Winokur G. Suicide, attempted suicide, and relapse rates in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(6):749-753.
- (505) Rothschild AJ, Schatzberg AF, Rosenbaum AH, Stahl JB, Cole JO. The dexamethasone suppression test as a discriminator among subtypes of psychotic patients. *Br J Psychiatry* 1982; 141:471-474.
- (506) Beasley CM, Jr. Fluoxetine and suicide. *BMJ* 1991; 303(6811):1200.
- (507) Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4):790-792.
- (508) Tollefson GD, Rampey AH, Jr., Beasley CM, Jr., Enas GG, Potvin JH. Absence of a relationship between adverse events and suicidality during pharmacotherapy for depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(3):163-169.
- (509) Beasley CM, Jr., Potvin JH, Masica DN, Wheadon DE, Dornseif BE, Genduso LA. Fluoxetine: no association with suicidality in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 1992; 24(1):1-10.
- (510) Tondo L, Ghiani C, Albert M. Pharmacologic interventions in suicide prevention. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 25:51-55.
- (511) Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104(3):163-172.
- (512) Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders? *J Affect Disord* 1991; 23(1):1-7.
- (513) Nilsson A. Lithium therapy and suicide risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2:85-88.
- (514) Crundwell JK. Fluoxetine and suicidal ideation--a review of the literature. *Int J Neurosci* 1993; 68(1-2):73-84.
- (515) Beisser AR, Blanchette JE. A study of suicides in a mental hospital. *Dis Nerv Syst* 1961; 22:365-369.
- (516) Cohen S, Leonard CV, Farberow NL, Schneideman ES. Tranquilizers and suicide in the schizophrenic patient. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 11:312-321.
- (517) Ciompi L. Late suicide in former mental patients. *Psychiatr Clin (Basel)* 1976; 9(1):59-63.
- (518) Palmer DD, Henter ID, Wyatt RJ. Do antipsychotic medications decrease the risk of suicide in patients with schizophrenia? *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2:100-103.
- (519) Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A *et al.* Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(1):82-91.

- (520) Londborg PD, Smith WT, Glaudin V, Painter JR. Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine: anxiety, sleep disturbance and core symptoms of depression. *J Affect Disord* 2000; 61(1-2):73-79.
- (521) Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR. Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155(10):1339-1345.
- (522) Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR. Is extended clonazepam cotherapy of fluoxetine effective for outpatients with major depression? *J Affect Disord* 2002; 70(3):251-259.
- (523) Rich CL, Spiker DG, Jewell SW, Neil JF. Response of energy and suicidal ideation to ECT. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(1):31-32.
- (524) Prudic J, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy and suicide risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2:104-110.
- (525) Plutchik R, Van Praag HM, Conte HR. Correlates of suicide and violence risk: III. A two-stage model of countervailing forces. *Psychiatry Res* 1989; 28(2):215-225.
- (526) Monroe SM, Simons AD. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychol Bull* 1991; 110(3):406-425.
- (527) Dickson D. Gene estimate rises as US and UK discuss freedom of access. *Nature* 1999; 401(6751):311.
- (528) Liang F, Holt I, Perteu G, Karamycheva S, Salzberg SL, Quackenbush J. Gene index analysis of the human genome estimates approximately 120,000 genes. *Nat Genet* 2000; 25(2):239-240.
- (529) Antequera F, Bird A. Number of CpG islands and genes in human and mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(24):11995-11999.
- (530) Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG *et al.* The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507):1304-1351.
- (531) Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409(6822):860-921.
- (532) Pennisi E. Worming secrets from the *C. elegans* genome. *Science* 1998; 282(5396):1972-1974.
- (533) Theologis A, Ecker JR, Palm CJ, Federspiel NA, Davis RW. Arabidopsis thaliana genome sequence has been completed. *Nature* 2001; 409:860-921.
- (534) Adams MD, Celniker SE, Holt RA, Evans CA, Gocayne JD, Amanatides PG *et al.* The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 2000; 287(5461):2185-2195.
- (535) Subramanian G, Adams MD, Venter JC, Broder S. Implications of the human genome for understanding human biology and medicine. *JAMA* 2001; 286(18):2296-2307.
- (536) Hamdi H, Nishio H, Zielinski R, Dugaiczak A. Origin and phylogenetic distribution of Alu DNA repeats: irreversible events in the evolution of primates. *J Mol Biol* 1999; 289(4):861-871.
- (537) Hamdi HK, Nishio H, Tavis J, Zielinski R, Dugaiczak A. Alu-mediated phylogenetic novelties in gene regulation and development. *J Mol Biol* 2000; 299(4):931-939.
- (538) Norris J, Fan D, Aleman C, Marks JR, Futreal PA, Wiseman RW *et al.* Identification of a new subclass of Alu DNA repeats which can function as estrogen receptor-dependent transcriptional enhancers. *J Biol Chem* 1995; 270(39):22777-22782.
- (539) Saikawa Y, Kaneda H, Yue L, Shimura S, Toma T, Kasahara Y *et al.* Structural evidence of genomic exon-deletion mediated by Alu-Alu recombination in a human case with heme oxygenase-1 deficiency. *Hum Mutat* 2000; 16(2):178-179.
- (540) Rohlf EM, Puget N, Graham ML, Weber BL, Garber JE, Skrzynia C *et al.* An Alu-mediated 7.1 kb deletion of BRCA1 exons 8 and 9 in breast and ovarian cancer families

BIBLIOGRAFÍA

- that results in alternative splicing of exon 10. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28(3):300-307.
- (541) Norris JL, Baldwin AS, Jr. Oncogenic Ras enhances NF-kappaB transcriptional activity through Raf-dependent and Raf-independent mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem* 1999; 274(20):13841-13846.
- (542) Howard BH, Sakamoto K. Alu interspersed repeats: selfish DNA or a functional gene family? *New Biol* 1990; 2(9):759-770.
- (543) Wu Q, Maniatis T. A striking organization of a large family of human neural cadherin-like cell adhesion genes. *Cell* 1999; 97(6):779-790.
- (544) Wu Q, Maniatis T. Large exons encoding multiple ectodomains are a characteristic feature of protocadherin genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(7):3124-3129.
- (545) Bateman A, Birney E, Durbin R, Eddy SR, Howe KL, Sonnhammer EL. The Pfam protein families database. *Nucleic Acids Res* 2000; 28(1):263-266.
- (546) Ranscht B. Cadherins: molecular codes for axon guidance and synapse formation. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18(7):643-651.
- (547) Aravind L, Dixit VM, Koonin EV. Apoptotic molecular machinery: vastly increased complexity in vertebrates revealed by genome comparisons. *Science* 2001; 291(5507):1279-1284.
- (548) Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000; 407(6805):802-809.
- (549) Krammer PH. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature* 2000; 407(6805):789-795.
- (550) Nicholson DW. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature* 2000; 407(6805):810-816.
- (551) Pandey A, Mann M. Proteomics to study genes and genomes. *Nature* 2000; 405(6788):837-846.
- (552) Banks RE, Dunn MJ, Hochstrasser DF, Sanchez JC, Blackstock W, Pappin DJ *et al.* Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* 2000; 356(9243):1749-1756.
- (553) Smith MA, Bains SK, Betts JC, Choy EH, Zanders ED. Use of two-dimensional gel electrophoresis to measure changes in synovial fluid proteins from patients with rheumatoid arthritis treated with antibody to CD4. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(1):105-111.
- (554) Yoshida M, Loo JA, Lepley RA. Proteomics as a tool in the pharmaceutical drug design process. *Curr Pharm Des* 2001; 7(4):291-310.
- (555) Wren BW. Microbial genome analysis: insights into virulence, host adaptation and evolution. *Nat Rev Genet* 2000; 1(1):30-39.
- (556) Fung ET, Wright GL, Jr., Dalmaso EA. Proteomic strategies for biomarker identification: progress and challenges. *Curr Opin Mol Ther* 2000; 2(6):643-650.
- (557) Kennedy S. Proteomic profiling from human samples: the body fluid alternative. *Toxicol Lett* 2001; 120(1-3):379-384.
- (558) Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G *et al.* A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409(6822):928-933.
- (559) Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000; 355(9212):1358-1361.
- (560) Chakravarti A. Population genetics--making sense out of sequence. *Nat Genet* 1999; 21(1 Suppl):56-60.
- (561) Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000; 405(6788):847-856.

- (562) Knight JC, Udalova I, Hill AV, Greenwood BM, Peshu N, Marsh K *et al.* A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. *Nat Genet* 1999; 22(2):145-150.
- (563) Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M *et al.* Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; 26(2):163-175.
- (564) Kishi F, Fujishima S, Tabuchi M. Dinucleotide repeat polymorphism in the third intron of the NRAMP2/DMT1 gene. *J Hum Genet* 1999; 44(6):425-427.
- (565) Ridanpaa M, van Eenennaam H, Pelin K, Chadwick R, Johnson C, Yuan B *et al.* Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. *Cell* 2001; 104(2):195-203.
- (566) Andersson B, Blange I, Sylven C. Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1(4):363-369.
- (567) Benetos A, Cambien F, Gautier S, Ricard S, Safar M, Laurent S *et al.* Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28(6):1081-1084.
- (568) Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 3):S146-S153.
- (569) Poirier J, Delisle MC, Quirion R, Aubert I, Farlow M, Lahiri D *et al.* Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(26):12260-12264.
- (570) Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M *et al.* Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(3):169-174.
- (571) Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E *et al.* A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20(2):143-148.
- (572) McKusick VA. The anatomy of the human genome: a neo-Vesalian basis for medicine in the 21st century. *JAMA* 2001; 286(18):2289-2295.
- (573) Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--a primer. *N Engl J Med* 2002; 47(19):1512-1520.
- (574) Cavalli-Sforza LL. The DNA revolution in population genetics. *Trends Genet* 1998; 14(2):60-65.
- (575) Broder S, Venter JC. Sequencing the entire genomes of free-living organisms: the foundation of pharmacology in the new millennium. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40:97-132.
- (576) Vidal M. A biological atlas of functional maps. *Cell* 2001; 104(3):333-339.
- (577) Ideker T, Thorsson V, Ranish JA, Christmas R, Buhler J, Eng JK *et al.* Integrated genomic and proteomic analyses of a systematically perturbed metabolic network. *Science* 2001; 292(5518):929-934.
- (578) Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003; 422(6934):835-847.
- (579) Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG *et al.* The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507):1304-1351.
- (580) McPherson JD, Marra M, Hillier L, Waterston RH, Chinwalla A, Wallis J *et al.* A physical map of the human genome. *Nature* 2001; 409(6822):934-941.
- (581) Kawai J, Shinagawa A, Shibata K, Yoshino M, Itoh M, Ishii Y *et al.* Functional annotation of a full-length mouse cDNA collection. *Nature* 2001; 409(6821):685-690.

BIBLIOGRAFÍA

- (582) Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E, Rogers J, Abril JF, Agarwal P *et al.* Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 2002; 420(6915):520-562.
- (583) Aparicio S, Chapman J, Stupka E, Putnam N, Chia JM, Dehal P *et al.* Whole-genome shotgun assembly and analysis of the genome of *Fugu rubripes*. *Science* 2002; 297(5585):1301-1310.
- (584) Sidow A. Sequence first. Ask questions later. *Cell* 2002; 111(1):13-16.
- (585) Banerjee N, Zhang MQ. Functional genomics as applied to mapping transcription regulatory networks. *Curr Opin Microbiol* 2002; 5(3):313-317.
- (586) Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravarti A, Gesteland R, Walters L. New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science* 1998; 282(5389):682-689.
- (587) Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet* 2001; 17(9):502-510.
- (588) Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med* 2002; 4(2):45-61.
- (589) Golub TR. Genomic approaches to the pathogenesis of hematologic malignancy. *Curr Opin Hematol* 2001; 8(4):252-261.
- (590) Wagner KR. Genetic diseases of muscle. *Neurol Clin* 2002; 20(3):645-678.
- (591) Drews J, Ryser S. The role of innovation in drug development. *Nat Biotechnol* 1997; 15(13):1318-1319.
- (592) Stockwell BR. Chemical genetics: ligand-based discovery of gene function. *Nat Rev Genet* 2000; 1(2):116-125.
- (593) Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001; 81(2):741-766.
- (594) Green JA. Testing whether correlation matrices are different each other. 1992; 28(2):215-224.
- (595) Holt RA, Subramanian GM, Halpern A, Sutton GG, Charlab R, Nusskern DR *et al.* The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science* 2002; 298(5591):129-149.
- (596) Anderlik MR, Rothstein MA. Privacy and confidentiality of genetic information: what rules for the new science? *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2:401-433.
- (597) Hudson TJ, Stein LD, Gerety SS, Ma J, Castle AB, Silva J *et al.* An STS-based map of the human genome. *Science* 1995; 270(5244):1945-1954.
- (598) Rothenberg K, Fuller B, Rothstein M, Duster T, Ellis Kahn MJ, Cunningham R *et al.* Genetic information and the workplace: legislative approaches and policy changes. *Science* 1997; 275(5307):1755-1757.
- (599) Fuller BP, Kahn MJ, Barr PA, Biesecker L, Crowley E, Garber J *et al.* Privacy in genetics research. *Science* 1999; 285(5432):1359-1361.
- (600) Gottlieb S. US employer agrees to stop genetic testing. *BMJ* 2001; 322(7284):449.
- (601) Usdin K, Graczyk E. DNA repeat expansions and human disease. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57(6):914-931.
- (602) Feinberg AP. DNA methylation, genomic imprinting and cancer. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 249:87-99.
- (603) Cui H, Horon IL, Ohlsson R, Hamilton SR, Feinberg AP. Loss of imprinting in normal tissue of colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Nat Med* 1998; 4(11):1276-1280.
- (604) Zeviani M, Tiranti V, Piantadosi C. Mitochondrial disorders. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(1):59-72.

- (605) Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Somatic mosaicism and variable expressivity. *Trends Genet* 2001; 17(2):79-82.
- (606) Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. J.D. Watson and F.H.C. Crick. Published in *Nature*, number 4356 April 25, 1953. *Nature* 1974; 248(5451):765.
- (607) Ford CE, Hamerton JL. The chromosomes of man. *Nature* 1956; 178(4541):1020-1023.
- (608) McKusick VA. Marcella O'Grady Boveri (1865-1950) and the chromosome theory of cancer. *J Med Genet* 1985; 22(6):431-440.
- (609) Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243(5405):290-293.
- (610) Porter IH, Schulze J, McKusick VA. Genetical linkage between the loci for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and colour-blindness in American Negroes. *Ann Hum Genet* 1962; 26:107-122.
- (611) Ricciuti FC, Ruddle FH. Assignment of three gene loci (PGK, HGPRT, G6PD) to the long arm of the human X chromosome by somatic cell genetics. *Genetics* 1973; 74(4):661-678.
- (612) Miller OJ, Allderdice PW, Miller DA, Breg WR, Migeon BR. Human thymidine kinase gene locus: assignment to chromosome 17 in a hybrid of man and mouse cells. *Science* 1971; 173(993):244-245.
- (613) Harper ME, Ullrich A, Saunders GF. Localization of the human insulin gene to the distal end of the short arm of chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78(7):4458-4460.
- (614) Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1980; 32(3):314-331.
- (615) McKusick VA, Ruddle FH. Toward a complete map of the human genome. *Genomics* 1987; 1(2):103-106.
- (616) Collins FS. Positional cloning: let's not call it reverse anymore. *Nat Genet* 1992; 1(1):3-6.
- (617) Royer-Pokora B, Kunkel LM, Monaco AP, Goff SC, Newburger PE, Baehner RL *et al.* Cloning the gene for an inherited human disorder--chronic granulomatous disease--on the basis of its chromosomal location. *Nature* 1986; 322(6074):32-38.
- (618) Monaco AP, Neve RL, Colletti-Feener C, Bertelson CJ, Kurnit DM, Kunkel LM. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature* 1986; 323(6089):646-650.
- (619) Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245(4922):1059-1065.
- (620) Maxam AM, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74(2):560-564.
- (621) Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74(12):5463-5467.
- (622) Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J *et al.* Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290(5806):457-465.
- (623) McKusick VA. Mapping and sequencing the human genome. *N Engl J Med* 1989; 320(14):910-915.
- (624) McKusick VA. The human gene map. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986; 51 Pt 2:1123-1208.

BIBLIOGRAFÍA

- (625) Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986; 51 Pt 1:263-273.
- (626) Fleischmann RD, Adams MD, White O, Clayton RA, Kirkness EF, Kerlavage AR *et al.* Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* 1995; 269(5223):496-512.
- (627) Goffeau A, Barrell BG, Bussey H, Davis RW, Dujon B, Feldmann H *et al.* Life with 6000 genes. *Science* 1996; 274(5287):546, 563-546, 567.
- (628) Chervitz SA, Aravind L, Sherlock G, Ball CA, Koonin EV, Dwight SS *et al.* Comparison of the complete protein sets of worm and yeast: orthology and divergence. *Science* 1998; 282(5396):2022-2028.
- (629) Steiger JH. Test for comparing elements of a correlation matrix. 1980; 87(2):245-251.
- (630) Neiderhiser JM. Understanding the roles of genome and envirome: methods in genetic epidemiology. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; 40:s12-s17.
- (631) Anthony JC. The promise of psychiatric enviromics. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; 40:s8-11.
- (632) Cheng AT, Cooper B. Introduction. *Br J Psychiatry* 2001; 178(Suppl 40):S1-S2.
- (633) Humphery-Smith I, Blackstock W. Proteome analysis: genomics via the output rather than the input code. *J Protein Chem* 1997; 16(5):537-544.
- (634) Anthony JC, Eaton WW, Henderson AS. Looking to the future in psychiatric epidemiology. *Epidemiol Rev* 1995; 17(1):240-242.
- (635) Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. A population-based twin study of self-esteem and gender. *Psychol Med* 1998; 28(6):1403-1409.
- (636) Sampson RJ, Raudenbush SW, Earls F. Neighborhoods and violent crime: a multilevel study of collective efficacy. *Science* 1997; 277(5328):918-924.
- (637) Petronis KR, Anthony JC. Perceived risk of cocaine use and experience with cocaine: do they cluster within US neighborhoods and cities? *Drug Alcohol Depend* 2000; 57(3):183-192.
- (638) Gottlieb G. Normally occurring environmental and behavioral influences on gene activity: from central dogma to probabilistic epigenesis. *Psychol Rev* 1998; 105(4):792-802.
- (639) Robert JS. Schizophrenia epigenesis? *Theor Med Bioeth* 2000; 21(2):191-215.
- (640) Reiss D, Neiderhiser JM. The interplay of genetic influences and social processes in developmental theory: specific mechanisms are coming into view. *Dev Psychopathol* 2000; 12(3):357-374.
- (641) Plomin R, Crabbe J. DNA. *Psychol Bull* 2000; 126(6):806-828.
- (642) Hyman SE. National Institute of Mental Health goals for behavioral science. *Exp Clin Psychopharmacol* 2000; 8(3):271-272.
- (643) Marengo S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 2000; 12(3):501-527.
- (644) Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 2000; 28(1):53-67.
- (645) Mirnics K, Middleton FA, Stanwood GD, Lewis DA, Levitt P. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6(3):293-301.
- (646) Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 2000; 28(2):325-334.

- (647) Gabbard GO. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Br J Psychiatry* 2000; 177:117-122.
- (648) Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000; 288(5466):678-682.
- (649) Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984; 3:409-420.
- (650) Rose S. Moving on from old dichotomies: beyond nature-nurture towards a lifeline perspective. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; 40:s3-s7.
- (651) Hamer D. Genetics. Rethinking behavior genetics. *Science* 2002; 298(5591):71-72.
- (652) Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Smith WG, Weinberger DR. Dextroamphetamine modulates the response of the human amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(6):1036-1040.
- (653) Lesch KP, Jatzke S, Meyer J, Stober G, Okladnova O, Mossner R *et al*. Mosaicism for a serotonin transporter gene promoter-associated deletion: decreased recombination in depression. *J Neural Transm* 1999; 106(11-12):1223-1230.
- (654) Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP *et al*. Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull* 2001; 56(5):487-494.
- (655) Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC *et al*. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000; 343(7):450-456.
- (656) Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE *et al*. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(12):6917-6922.
- (657) Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AM. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993; 261(5119):321-327.
- (658) Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 2001; 413(6855):519-523.
- (659) Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 1998; 103(3):273-279.
- (660) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H *et al*. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631):386-389.
- (661) Lander ES. The new genomics: global views of biology. *Science* 1996; 274:536-539.
- (662) Fañanás L, Gutiérrez B. Etiopatogenia: genética. In: Vieta E, Gastó C, editors. *Trastornos bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1997.
- (663) Saiz J, Fañanas L. Introducción: Genética y Psiquiatría. *Monografías de Psiquiatría* 1998; 10(4):1-3.
- (664) Owen MJ, McGuffin P. Genetics and psychiatry [editorial; comment]. *Br J Psychiatry* 1997; 171:201-202.
- (665) Rutter M, Plomin R. Opportunities for psychiatry from genetic findings [see comments]. *Br J Psychiatry* 1997; 171:209-219.
- (666) McGuffin P, Owen MJ, O'Donovan MC. *Seminars in Psychiatric Genetics*. London: Gaskell, 1994.
- (667) Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviours. *Science* 1994; 264:1733-1739.
- (668) Farmer A, Owen MJ. Genomics: the next psychiatric revolution? *Brit J Psychiatry* 1996; 169:135-138.

BIBLIOGRAFÍA

- (669) Uhl GR, Grow RW. The burden of complex genetics in brain disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(3):223-229.
- (670) Uhl GR. Molecular genetics of substance abuse vulnerability: a current approach. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(1):3-9.
- (671) Kendler KS. Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1983; 140(11):1413-1425.
- (672) Roy A, Segal NL, Sarchiapone M. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry* 1995; 152(7):1075-1076.
- (673) Gutiérrez B, Fañanás L. Bases moleculares de la herencia en psiquiatría. In: Cervilla-Ballesteros JA, García-Ribera C, editors. *Fundamentos biológicos en psiquiatría*. Barcelona: Masson, 2000: 47-61.
- (674) Ibáñez A, Saiz J. *Genética molecular y Psiquiatría*. Barcelona: Doyma, 1997.
- (675) Saiz J, Cañellas F, Ibáñez A. Genética de los trastornos del humor. In: Roca M, editor. *Trastornos del humor*. Madrid: Panamericana, 1999: 163-191.
- (676) Desbois MC, Sert LC, Magre J, Oreal E, Blivet MJ, Flori E *et al*. Deletion of Asn281 in the alpha-subunit of the human insulin receptor causes constitutive activation of the receptor and insulin desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2):719-727.
- (677) Vallès V, Guillamat R. Increased morbid risk of schizophrenia in relatives of patients with severe bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 1996; 11:306-307.
- (678) Sham PC, Jones P. Age and onset, sex and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell collaborative psychosis study. *Brit J Psychiatry* 1994; 165:466-473.
- (679) Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:871-883.
- (680) Crow T. The demise of the kraepelinian binary system as a prelude to genetic advance. *Genetic approaches to mental disorders*. Washington: American Psychopathological association series, 1994.
- (681) Llinares MC, Saiz J. Genética de la depresión. In: Ayuso JL, Saiz J, editors. *Depresión. Visión actual*. Madrid: Aula Médica, 1997: 27-50.
- (682) Merikangas K.R SJD. Genetic Epidemiology of Psychiatric Disorders. *Epidemiol Rev* 1997; 19(1):144-155.
- (683) Fisher M. Psychosis in the offspring of schizophrenic monozygotic twins and their normal co-twins. *Br J Psychiatry* 1971; 118:43-52.
- (684) Gottesman II, Bertelsen A. Dual mating studies in psychiatry. *International review of psychiatry* 1989; 1:287-296.
- (685) Deutsch CK, Swanson JM. Overrepresentation of adoptees in children with attention deficit disorders. *Behavior Genetics* 1982; 12:231-238.
- (686) Kotsopoulos S, Cote A, Joseph L, Pentland N, Stavrakaki C, Sheahan P *et al*. Psychiatric disorders in adopted children: a controlled study. *Am J Orthopsychiatry* 1988; 58(4):608-612.
- (687) Reiss D, Hetherington EM, Plomin R, Howe GW, Simmens SJ, Henderson SH *et al*. Genetic questions for environmental studies. Differential parenting and psychopathology in adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(11):925-936.
- (688) Losoya SH, Callor S, Rowe DC, Goldsmith HH. Origins of familial similarity in parenting: a study of twins and adoptive siblings. *Dev Psychol* 1997; 33(6):1012-1023.
- (689) Bouchard C. Current understanding of the etiology of obesity: genetic and nongenetic factors. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(6 Suppl):1561S-1565S.

- (690) Pedersen NL, McClearn GE, Plomin R, Nesselroade JR, Berg S, DeFaire U. The Swedish Adoption Twin Study of Aging: an update. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1991; 40(1):7-20.
- (691) Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 265:2037-2048.
- (692) Outline of genetic epidemiology. Basel: 1982.
- (693) Pérez de Castro I. Herramientas genético-moleculares para el estudio de las bases genéticas de las enfermedades psiquiátricas. I Congreso Virtual de Psiquiatría, 2000.
- (694) Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT *et al.* Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988; 239(4839):487-491.
- (695) Nakamura Y, Leppert M, O'Connell P, Wolff R, Holm T, Culver M *et al.* Variable number of tandem repeat (VNTR) markers for human gene mapping. *Science* 1987; 235(4796):1616-1622.
- (696) Dib C, Faure S, Fizames C, Samson D, Drouot N, Vignal A *et al.* A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites [see comments]. *Nature* 1996; 380(6570):152-154.
- (697) Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. Principles of Medical Genetics. 2nd ed. ed. Baltimore: 1998.
- (698) Merikangas KR, Risch N. Will the genomics revolution revolutionize psychiatry? *Am J Psychiatry* 2003; 160(4):625-635.
- (699) Burmeister M. Basic Concepts in the Study of Diseases with Complex Genetics. *Biol Psychiatry* 1999; 45:522-532.
- (700) Ibáñez A, Saiz J, Perez de Castro I, Fernández-Piqueras J. Estudios genéticos en la ludopatía. *Monografías de Psiquiatría* 1998; 10(4):3-13.
- (701) Owen MJ, McGuffin P. Association and linkage: complementary strategies for complex disorders. *J Med Genet* 1993; 30(8):638-639.
- (702) Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273(5281):1516-1517.
- (703) Plomin R, Craig I. Human behavioural genetics of cognitive abilities and disabilities. *Bioessays* 1997; 19(12):1117-1124.
- (704) Kendell RE. Clinical validity. *Psychol Med* 1989; 19(1):45-55.
- (705) Dolan RJ. Emotion, cognition, and behavior. *Science* 2002; 298(5596):1191-1194.
- (706) McKhann GM. Neurology: then, now, and in the future. *Arch Neurol* 2002; 59(9):1369-1373.
- (707) Bearden CE, Reus VI, Freimer NB. Why genetic investigation of psychiatric disorders is so difficult. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14(3):280-286.
- (708) Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. III. The effect of marker polymorphism on analysis of affected relative pairs. *Am J Hum Genet* 1990; 46(2):242-253.
- (709) Merikangas KR. Assortative mating for psychiatric disorders and psychological traits. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(10):1173-1180.
- (710) Merikangas KR, Angst J, Eaton W, Canino G, Rubio-Stipec M, Wacker H *et al.* Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: results of an international task force. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;(30):58-67.
- (711) Plomin R, DeFries JC, Loehlin JC. Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychol Bull* 1977; 84(2):309-322.
- (712) Scarr E, Yu PH, Davis BA, Boulton AA. Studies on the properties of some peripheral MAO inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991; 15(2):297-301.

BIBLIOGRAFÍA

- (713) Scarr S. Developmental theories for the 1990s: development and individual differences. *Child Dev* 1992; 63(1):1-19.
- (714) Cadoret RJ, Yates WR, Troughton E, Woodworth G, Stewart MA. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(11):916-924.
- (715) Bohman M, Sigvardsson S, Cloninger CR. Maternal inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted women. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(9):965-969.
- (716) Tienari P. Interaction between genetic vulnerability and family environment: the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84(5):460-465.
- (717) Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC *et al.* Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995; 152(6):833-842.
- (718) Ottman R. Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Prev Med* 1996; 25(6):764-770.
- (719) Yang Q, Khoury MJ. Evolving methods in genetic epidemiology. III. Gene-environment interaction in epidemiologic research. *Epidemiol Rev* 1997; 19(1):33-43.
- (720) Kallman FJ. Heredity and eugenics. *Am J Psychiatry* 1953; 109(7):491-493.
- (721) Stenstedt A. A study in manic-depressive psychosis; clinical, social and genetic investigations. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1952; 28(79):1-111.
- (722) Book JA. Schizophrenia as a gene mutation. *Acta Genet Stat Med* 1953; 4(2-3):133-139.
- (723) Owen MJ, Craddock N. Modern molecular genetic approaches to complex traits: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1(1):21-26.
- (724) Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998; 21(3):102-105.
- (725) Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4):636-645.
- (726) Gunzerath L, Goldman D. G x E: a NIAAA workshop on gene-environment interactions. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(3):540-562.
- (727) Baca-García E, Iez SS-G, Gonz ID-C, Gonz IG, De Leon J. Menstrual cycle and profiles of suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97 (1):32-35.
- (728) Zerba KE, Ferrell RE, Sing CF. Complex adaptive systems and human health: the influence of common genotypes of the apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphism and age on the relational order within a field of lipid metabolism traits. *Hum Genet* 2000; 107(5):466-475.
- (729) Province MA, Shannon WD, Rao DC. Classification methods for confronting heterogeneity. *Adv Genet* 2001; 42:273-286.
- (730) Gottesman II. Psychopathology through a life span-genetic prism. *Am Psychol* 2001; 56(11):867-878.
- (731) Petronis A, Gottesman II, Crow TJ, DeLisi LE, Klar AJ, Macciardi F *et al.* Psychiatric epigenetics: a new focus for the new century. *Mol Psychiatry* 2000; 5(4):342-346.
- (732) Rakyán VK, Preis J, Morgan HD, Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem J* 2001; 356(Pt 1):1-10.
- (733) Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25:409-432.
- (734) Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends Genet* 2001; 17(3):142-146.
- (735) Glazier AM, Nadeau JH, Aitman TJ. Finding genes that underlie complex traits. *Science* 2002; 298(5602):2345-2349.

- (736) Cowan WM, Kopnisky KL, Hyman SE. The human genome project and its impact on psychiatry. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25:1-50.
- (737) Cloninger CR. The discovery of susceptibility genes for mental disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(21):13365-13367.
- (738) Andreasen NC. Understanding the causes of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999; 340(8):645-647.
- (739) Lewis DA. In pursuit of the pathogenesis and pathophysiology of schizophrenia: where do we stand? *Am J Psychiatry* 2002; 159(9):1467-1469.
- (740) Chakravarti A, Little P. Nature, nurture and human disease. *Nature* 2003; 421(6921):412-414.
- (741) Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31(2-3):106-112.
- (742) Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998; 155(4):457-469.
- (743) Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967; 58(1):199-205.
- (744) Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1973; 122(566):15-30.
- (745) Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114(4):391-406.
- (746) Merikangas KR, Chakravarti A, Moldin SO, Araj H, Blangero JC, Burmeister M *et al.* Future of genetics of mood disorders research. *Biol Psychiatry* 2002; 52(6):457-477.
- (747) Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105(1):11-15.
- (748) Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, McDowell JE, Braff DL. Neurobiological measures of schizotypal personality disorder: defining an inhibitory endophenotype? *Am J Psychiatry* 2002; 159(5):869-871.
- (749) Gasperoni TL, Ekelund J, Huttunen M, Palmer CG, Tuulio-Henriksson A, Lonnqvist J *et al.* Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 116(1):8-16.
- (750) Ahearn EP, Speer MC, Chen YT, Steffens DC, Cassidy F, Van Meter S *et al.* Investigation of Notch3 as a candidate gene for bipolar disorder using brain hyperintensities as an endophenotype. *Am J Med Genet* 2002; 114(6):652-658.
- (751) Callicott JH, Weinberger DR. Brain imaging as an approach to phenotype characterization for genetic studies of schizophrenia. *Methods Mol Med* 2003; 77:227-247.
- (752) Martínez D, Broft A, Laruelle M. Imaging neurochemical endophenotypes: promises and pitfalls. *Pharmacogenomics* 2001; 2(3):223-237.
- (753) Gershon ES, Goldin LR. Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74(2):113-118.
- (754) Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252(5006):704-706.
- (755) Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327(12):846-852.
- (756) Casimiro MC, Knollmann BC, Ebert SN, Vary JC, Jr., Greene AE, Franz MR *et al.* Targeted disruption of the Kcnq1 gene produces a mouse model of Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(5):2526-2531.

BIBLIOGRAFÍA

- (757) Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK *et al.* Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50(11):825-844.
- (758) Lenzenweger MF. Schizophrenia: refining the phenotype, resolving endophenotypes. *Behav Res Ther* 1999; 37(3):281-295.
- (759) Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL *et al.* Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(18):9985-9990.
- (760) Berman RM, Narasimhan M, Miller HL, Anand A, Cappiello A, Oren DA *et al.* Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker? *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(5):395-403.
- (761) Niculescu AB, III, Akiskal HS. Proposed endophenotypes of dysthymia: evolutionary, clinical and pharmacogenomic considerations. *Mol Psychiatry* 2001; 6(4):363-366.
- (762) Willoughby CP, Cowan RE, Gould SR, Machell RJ, Stewart JB. Double-blind comparison of olsalazine and sulphasalazine in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterology* 1980; 23(suppl 148):40-44.
- (763) Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(8):617-628.
- (764) New AS, Siever LJ. Biochemical endophenotypes in personality disorders. *Methods Mol Med* 2003; 77:199-213.
- (765) Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(2):181-188.
- (766) McGhie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 1961; 34:103-116.
- (767) Braff DL, Grillon C, Geyer MA. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(3):206-215.
- (768) Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 156(2-3):234-258.
- (769) Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry* 2000; 157(10):1660-1668.
- (770) Ellenbroek BA, Cools AR. Early maternal deprivation and prepulse inhibition: the role of the postdeprivation environment. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73(1):177-184.
- (771) Swerdlow NR, Benbow CH, Zisook S, Geyer MA, Braff DL. A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1993; 33(4):298-301.
- (772) Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(2):192-200.
- (773) Myles-Worsley M. P50 sensory gating in multiplex schizophrenia families from a Pacific island isolate. *Am J Psychiatry* 2002; 159(12):2007-2012.
- (774) Young DA, Waldo M, Rutledge JH, III, Freedman R. Heritability of inhibitory gating of the P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins. *Neuropsychobiology* 1996; 33(3):113-117.
- (775) Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M *et al.* Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(12):1085-1096.

- (776) Munoz DP. Commentary: saccadic eye movements: overview of neural circuitry. *Prog Brain Res* 2002; 140:89-96.
- (777) Calkins ME, Iacono WG. Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *Am J Med Genet* 2000; 97(1):72-76.
- (778) Arolt V, Lencer R, Nolte A, Muller-Myhsok B, Purmann S, Schurmann M *et al.* Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet* 1996; 67(6):564-579.
- (779) Plomin R. The role of inheritance in behavior. *Science* 1990; 248(4952):183-188.
- (780) Benjamin J, Gershon ES. Genetic discoveries in human behavior: small effect genes loom large. *Biol Psychiatry* 1996; 40(5):313-316.
- (781) Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D *et al.* Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996; 12(1):78-80.
- (782) LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N *et al.* Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1(2):121-124.
- (783) Grice DE, Leckman JF, Pauls DL, Kurlan R, Kidd KK, Pakstis AJ *et al.* Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. *Am J Hum Genet* 1996; 59(3):644-652.
- (784) Kotler M, Cohen H, Segman R, Gritsenko I, Nemanov L, Lerer B *et al.* Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1997; 2(3):251-254.
- (785) Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH *et al.* Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatry* 2000; 5(1):96-100.
- (786) Kuhn KU, Meyer K, Nothen MM, Gansicke M, Papassotiropoulos A, Maier W. Allelic variants of dopamine receptor D4 (DRD4) and serotonin receptor 5HT2c (HTR2c) and temperament factors: replication tests. *Am J Med Genet* 1999; 88(2):168-172.
- (787) Ebstein R, Belmaker R. Saga of an adventure gen: novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997; 1:381-384.
- (788) Benjamin J, Ebstein RP, Belmaker RH. Genes for human personality traits: "endophenotypes" of psychiatric disorders? *World J Biol Psychiatry* 2001; 2(2):54-57.
- (789) Links PS, Heslegrave R, van Reekum R. Impulsivity: core aspect of borderline personality disorder. *J Personal Disord* 1999; 13(1):1-9.
- (790) Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry* 1989; 115 Supl 8:52-62.
- (791) Gurvits IG, Koenigsberg HW, Siever LJ. Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23(1):27-40, vi.
- (792) Harvey RJ, Ellison D, Hardy J, Hutton M, Roques PK, Collinge J *et al.* Chromosome 14 familial Alzheimer's disease: the clinical and neuropathological characteristics of a family with a leucine-->serine (L250S) substitution at codon 250 of the presenilin 1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(1):44-49.
- (793) Leboyer M, Quintin P, Manivet P, Varoquaux O, Allilaire JF, Launay JM. Decreased serotonin transporter binding in unaffected relatives of manic depressive patients. *Biol Psychiatry* 1999; 46(12):1703-1706.

BIBLIOGRAFÍA

- (794) Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, Guilloud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F *et al.* Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 1999; 45(2):158-163.
- (795) Siever LJ, Torgersen S, Gunderson JG, Livesley WJ, Kendler KS. The borderline diagnosis III: identifying endophenotypes for genetic studies. *Biol Psychiatry* 2002; 51(12):964-968.
- (796) Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2):275-277.
- (797) Seong E, Seasholtz AF, Burmeister M. Mouse models for psychiatric disorders. *Trends Genet* 2002; 18(12):643-650.
- (798) Bobes-García J, González-Seijo JC, Sáiz-Martínez PA. Prevención de las conductas suicidas y parasuicidas. Barcelona: Masson, 1997.
- (799) Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH *et al.* Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med* 1998; 28(4):839-855.
- (800) Roy A. Suicide and psychiatric patients. *Psychiatr Clin North Am* 1985; 8:227-241.
- (801) Gale CR, Martyn CN. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry* 2004; 184:28-33.
- (802) Nilsson PM, Nyberg P, Ostergren PO. Increased susceptibility to stress at a psychological assessment of stress tolerance is associated with impaired fetal growth. *Int J Epidemiol* 2001; 30(1):75-80.
- (803) Mittendorfer-Rutz E, Rasmussen F, Wasserman D. Restricted fetal growth and adverse maternal psychosocial and socioeconomic conditions as risk factors for suicidal behaviour of offspring: a cohort study. *Lancet* 2004; 364(9440):1135-1140.
- (804) Dickman SJ. Impulsivity and information processing. In: Mc Cown WG, Johnson JL, Shure MB, editors. *The impulsive client*. Washington, D.C.: American Psychological Association, 1993.
- (805) Lesch KP, Mersdorf U. Aggression and serotonin: A Molecular Psychobiological Perspective. *Behav Sci Law* 2000; 18:581-604.
- (806) Farberow N, Simon M. Suicide in Los Angeles and Vienna: an intercultural study of two cities. *Public Health Rep* 1969; 84:389-403.
- (807) Shaffer D. Suicide in childhood and early adolescent. *J Child Psychol Psychiatry* 1974; 15:275-291.
- (808) Coie JD, Cillessen AHN, Dodge KA, Hubbard JA, Schwartz D, Lemerise EA *et al.* It takes two fight: a test of relational factors and a method for assessing aggressive dyads. *Brit J Psychiatry* 1999; 170:441-446.
- (809) Roy A. Genetic factors in suicide. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22(3):666-668.
- (810) Tishler C, McKenry P, Morgan K. Adolescent suicide attempts: Some significant factors. *Suicide Life Threat Behav* 1981; 11:86-92.
- (811) Garfinkel B, Froese A, Hood J. Suicide attempts in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1257-1261.
- (812) Pfeffer C, Normandin L, Kakuma T. Suicidal children group-up: suicidal behavior and psychiatric disorders among relatives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 8:1087-1097.
- (813) Shafii M, Carrigan S, Whittinghill R, Derrick A. Psychological autopsy of completed suicides in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 21985; 142:1061-1064.
- (814) Shaffer D, Gould M, Trautman P. *Suicidal behavior in children and young adults*. New York: New York Academy of Sciences, 1985.

- (815) Farberow N, Simon M. An intercultural study of two cities. *Public Health Rep* 1969; 84:389-403.
- (816) Robins E, Schmidt E, O'Neal P. Some interrelations of social factors and clinical diagnosis in attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1957; 114:221-231.
- (817) Murphy G, Wetzel R. Family history of suicidal behaviour among suicide attempters. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170:86-90.
- (818) Batchelor I, Napier M. Attempted suicide in old age. *Br Med J* 1953;1186-1190.
- (819) Roy A. Family history of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:971-974.
- (820) Roy A. Family history of suicide in manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1985; 8:187-189.
- (821) Malone KM, Haas GL, Sweeney JA, Mann JJ. Major depression and the risk of attempted suicide. *Encephale* 1993; 19 Spec No 1:179-185.
- (822) Mitterauer B. A contribution to the discussion of the role of the genetic factor in suicide, based on five studies in an epidemiologically defined area (Province of Salzburg, Austria). *Compr Psychiatry* 1990; 31(6):557-565.
- (823) Tsuang M. Risk of suicide in the relatives of schizophrenics, manics, depressives, and controls. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:396-400.
- (824) Linkowski P, Maertelaer V, Mendlewicz J. Suicidal behaviour in major depressive illness. *Acta Psych Scand* 1985; 72:233-238.
- (825) Egeland JA, Sussex JN. Suicide and family loading for affective disorders. *JAMA* 1985; 254(7):915-918.
- (826) Kallman F, Anastasio M. Twin studies on the psychopathology of suicide. *J Nerv Ment Dis* 1947; 105:40-55.
- (827) Haberlandt W. Aportacion a la genetica del suicide. *Folia Clin Int (Barc)* 1967; 17:319-322.
- (828) Juel-Nielsen N, Videbech T. A twin study of suicide. *Acta Genet Med Gemellol* 1970; 19:307-310.
- (829) Roy A. Suicide in twins (letter). *Am J Psychiatry* 1986; 143:557.
- (830) Juel-Nielsen N, Videbech T. A twin study of suicide. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1970; 19(1):307-310.
- (831) Juel NN, Videbech T. A twin study of suicide. *Acta Genet Med Gemellol Roma* 1970; 19(1):307-310.
- (832) Zaw K. A suicidal family. *Br J Psychiatry* 1981; 189:68-69.
- (833) Roy A. Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:29-32.
- (834) Kendler K. Twin studies of psychiatric illness. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:905-914.
- (835) Segal N.L. Cooperation, competition and altruism in human twinships: a sociological approach. In: MacDonald K.B, editor. *Sociological perspectives on human development*. New York: Springer-Verlag, 1988.
- (836) Dodge KA, Lochman JE, Harnish JD, Bates JE, Pettit GS. Reactive and proactive aggression in school children and psychiatrically impaired chronically assaultive youth. *Journal of Abnormal Psychology* 1997; 106:37-51.
- (837) Roy A, Rylander G, Sarchiapone M. Genetics of suicides. Family studies and molecular genetics. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836:135-157.
- (838) Hubbard JA, Dodge KA, Cillesen AHN, Coie JD, Schwartz D. The dyadic nature of social information processing in boys' reactive and proactive aggression. *Journal of Personality and Social Psychology* 2001; 68:1000-1019.

BIBLIOGRAFÍA

- (839) McGuffin P, Farmer A.E, Gottesman II. Twin concordance for operationally defined schizophrenia: confirmation of familiarity and heritability. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:541-545.
- (840) Schulsinger R, Kety S, Rosenthal D. A familial study of suicide. In: Schou M, Stromberg E, editors. *Origin, prevention and treatment of affective disorders*. New York: Academic Press Inc., 1979: 277-287.
- (841) Wender H, Kety SS. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:923-929.
- (842) Abbar M, Courtet P, Amadeo S, Caer Y, Mallet J, Baldy-Moulinier M *et al.* Suicidal behaviors and the tryptophan hydroxylase gene [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(10):846-849.
- (843) Heils A, Teufel A, Petri S, St, Riederer P, Bengel D *et al.* Variation of human serotonin transporter gene. *Neurochem* 1996; 66:2621-2624.
- (844) Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-1531.
- (845) Ibáñez A. *Bases genéticas de la ludopatía*. Universidad de Alcalá, 1997.
- (846) Persson ML, Wasserman D, Geijer T, Jonsson EG, Terenius L. Tyrosine hydroxylase allelic distribution in suicide attempters. *Psychiatry Res* 1997; 72(2):73-80.
- (847) Persson ML, Geijer T, Wasserman D, Rockah R, Frisch A, Michaelovsky E *et al.* Lack of association between suicide attempt and a polymorphism at the dopamine receptor D4 locus. *Psychiatr Genet* 1999; 9(2):97-100.
- (848) Kalin N. Primate models to understand human aggression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:29-32.
- (849) Gelernter J, Pakstis AJ, Kidd KK. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Am J Med Genet* 1996; 67(2):215-217.
- (850) Owen D, Du L, Bakish D, Lapierre YD, Hrdina PD. Norepinephrine transporter gene polymorphism is not associated with susceptibility to major depression. *Psychiatry Res* 1999; 87(1):1-5.
- (851) Jonsson EG, Nothen MM, Gustavsson JP, Neidt H, Bunzel R, Propping P *et al.* Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1998; 79(1):1-9.
- (852) Rubio-Valladolid G, Rodríguez-González R, Ponce-Alfaro G. Impulsividad y abuso de sustancias. In: Ros-Montalbán S, Peris-Díaz MD, Gracia-Marco R, editors. *Impulsividad*. Barcelona: Psiquiatría Editores, S.L., 2004: 119-140.
- (853) Pine DS, Cohen P, Johnson JG, Brook JS. Adolescent life events as predictors of adult depression. *J Affect Disord* 2002; 68(1):49-57.
- (854) Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM *et al.* Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 52(6):529-542.
- (855) Tamminga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, Brady L, Carter CS, Davis KL *et al.* Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biol Psychiatry* 2002; 52(6):589-609.
- (856) Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155(3):355-364.
- (857) Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5 Suppl):1344S-1352S.

- (858) Brown AS, Susser ES, Lin SP, Neugebauer R, Gorman JM. Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-45. *Br J Psychiatry* 1995; 166(5):601-606.
- (859) Neugebauer R, Hoek HW, Susser E. Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. *JAMA* 1999; 282(5):455-462.
- (860) Salk L, Lipsitt LP, Sturmer WQ, Reilly BM, Levat RH. Relationship of maternal and perinatal conditions to eventual adolescent suicide. *Lancet* 1985; 1(8429):624-627.
- (861) Neugebauer R, Reuss ML. Association of maternal, antenatal and perinatal complications with suicide in adolescence and young adulthood. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(6):412-418.
- (862) Oquendo MA, Baca-Garcia E. Nurture versus nature: evidence of intrauterine effects on suicidal behaviour. *Lancet* 2004; 364(9440):1102-1104.
- (863) Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV, Henriksen TB. Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999; 175:239-245.
- (864) Kessler RC, Berglund PA, Foster CL, Saunders WB, Stang PE, Walters EE. Social consequences of psychiatric disorders, II: Teenage parenthood. *Am J Psychiatry* 1997; 154(10):1405-1411.
- (865) Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:573-588.
- (866) Baca-García E, Díaz-Sastre C, De León J, Saiz-Ruiz J. The relationship between menstrual cycle phases and suicide attempts. *Psychosom Med* 2000; 62(1):50-60.
- (867) Kernberg O. *Desórdenes fronterizos y narcisismo patológico*. Barcelona: Paidós Ibérica, S.A., 1979.
- (868) Eysenck HJ, Eysenck SBG. *Cuestionario de Personalidad*. Madrid: TEA, 1978.
- (869) Courtet P, Jollant F, Castelnaud D, Buresi C, Malafosse A. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 133(1):25-33.
- (870) Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. No association of the tryptophan hydroxylase gene with bipolar affective disorder, unipolar affective disorder, or suicidal behaviour in major affective disorder. *Am J Med Genet* 1998; 81(3):245-247.
- (871) Furlong RA, Ho L, Walsh C, Rubinsztein JS, Jain S, Paykel ES *et al*. Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1998; 81(1):58-63.
- (872) Tsai SJ, Hong CJ, Hsu CC, Cheng CY, Liao WY, Song HL *et al*. Serotonin-2A receptor polymorphism (102T/C) in mood disorders [In Process Citation]. *Psychiatry Res* 1999; 87(2-3):233-237.
- (873) Serretti A, Lattuada E, Catalano M, Smeraldi E. Serotonin transporter gene not associated with psychotic symptomatology of mood disorders. *Psychiatry Res* 1999; 86(1):59-65.
- (874) Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP *et al*. Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 43(12):908-912.
- (875) Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyanen OP *et al*. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4(4):385-388.

BIBLIOGRAFÍA

- (876) Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 1993; 262(5133):578-580.
- (877) Turecki G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(6):398-408.
- (878) Comisión de Bioética del Consejo de Europa. Declaración y Convenio Europeos de Bioética. 1997.
- (879) Saiz J. Problemas éticos de la genética psiquiátrica. I Congreso Virtual de Psiquiatría 2000.
- (880) Saiz J. Luces y sombras de la investigación genética en psiquiatría. *Arch Neurobiol (Madr)* 1999; 62(1):3-6.
- (881) Saiz J, Ibáñez A. ¿Qué puede aportar la genética a la psiquiatría? *Interpsiquis* 2001; 2.
- (882) Pokorny A. Prediction of suicide in psychiatric patients: report of a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:249-257.
- (883) Barcia D, Pozo P. Confidencialidad y consentimiento informado. In: Barcia D, editor. *Confidencialidad y consentimiento informado en Psiquiatría*. Madrid: You & Us, S.A., 1998: 44-89.
- (884) Malone KM, Szanto K, Corbitt E, Mann JJ. Clinical assessment versus research methods in the assessment of suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1995; 152(11):1601-1607.
- (885) Tejedor MC, Sarró B. Intento de autólisis. In: Rojo J.E, Cirera E., editors. *Interconsulta Psiquiátrica*. Barcelona: Masson, 1997: 435-446.
- (886) Hackett TP, Stern TA. Suicidio y otros estados destructivos. In: Cassem NH, editor. *Psiquiatría de Enlace en el Hospital General*. Madrid: Ed. Díez de Santos, S.A., 1994: 345-378.
- (887) Ceverino A, Baca-García E, Díaz-Sastre C, Zabala S, García-Resa E, Lozano M. Atención al paciente suicida en Psiquiatría de Enlace. II Congreso Virtual de Psiquiatría 2001.
- (888) Chiles JA, Strosahl K. The suicidal patient. Principles of assessment, treatment and management. Washington: American Psychiatric Press, 1995.
- (889) Kramer MS, Boivin JF. Toward an "unconfounded" classification of epidemiologic research design. *J Chron Dis* 1987; 40(7):683-688.
- (890) Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002; 359(9300):57-61.
- (891) Hyman SE. El paciente suicida. In: Hyman SE, editor. *Urgencias psiquiátricas*. Barcelona: Salvat, 1990: 19-26.
- (892) Kaplan HI, Sadock BJ. Suicide. *Pocket Handbook of Emergency Psychiatric Medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 347-350.
- (893) Ghosh TB, Victor BS. Suicidio. In: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, editors. *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: American Psychiatric Press. Ancora., 1996: 1313-1335.
- (894) De Vanna M, Paterniti S, Milievich C, Rigamonti R, Sulich A, Faravelli C. Recent life events and attempted suicide. *J Affect Disord* 1990; 18:51-58.
- (895) Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(6):766-771.
- (896) American Psychiatric Association. *DSM-IV breviario. Criterios diagnósticos*. Barcelona: Masson, 1995.
- (897) Sarró B, Cruz CDL. Evaluación del riesgo de suicidio. *JANO* 1997; 52(1211):1896-1902.
- (898) Malone KM, Haas GL, Sweeney JA, Mann JJ. Major depression and the risk of attempted suicide. *J Affect Disord* 1995; 34(3):173-185.

- (899) Pérez-Blanco J, Tejedor C. Detección del riesgo de suicidio. *JANO* 1996; 1(1162):46-51.
- (900) Steer RA, Beck AT, Garrison B, Lester D. Eventual suicide in interrupted and uninterrupted attempters: a challenge to the cry-for-help hypothesis. *Suicide Life Threat Behav* 1988; 18(2):119-128.
- (901) Holden RR, Kerr PS, Mendonca JD, Velamoor VR. Are some motives more linked to suicide proneness than others? *J Clin Psychol* 1998; 54(5):569-576.
- (902) Nieto-Rodríguez E, Vieta-Pascual E, Gasto-Ferrer C, Cierra-Costa E. Variables implicadas en la elección del método y la letalidad de los intentos de suicidio. *Anales de Psiquiatría* 1992; 8(8):300-303.
- (903) Obenshain MK. Application of data mining techniques to healthcare data. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(8):690-695.
- (904) Baca-García E. Intentos de suicidio y hormonas sexuales femeninas. Universidad de Alcalá, 1998. Tesis doctoral.
- (905) Sarró B, Cruz C, Becerra B, Araya S, Blanch J, Vigo T. Antecedentes familiares de actos suicidas en una muestra de mujeres hospitalizadas en una unidad de suicidología por presentar tentativa o ideación suicida. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 1993; 20(5):181-188.
- (906) Franco Martín, Monforte Porto, Fernández Rojo, Díez Boiza. Intentos de suicidio en Zamora. Estudio retrospectivo de los años 1989-1994. *Psiquis* 1997; 18(5):208-217.
- (907) Alexander GM, Peterson BS. Sex steroids and human behavior: implications for developmental psychopathology. *CNS Spectrums* 2001; 6(1):75-88.
- (908) Earls F. Sex differences in psychiatric disorders: origins and developmental influences. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 Suppl:4-7.
- (909) Rich CL, Ricketts JE, Fowler RC, Young D. Some differences between men and women who commit suicide. *Am J Psychiatry* 1988; 145:718-722.
- (910) Miron CJ, Saenz GM, Blanco ML, Fernandez MC. Epidemiología descriptiva del suicidio en España (1906-1990). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997; 25(5):327-331.
- (911) Abramowitz ES, Baker AH, Fleischer SF. Onset of depressive psychiatric crises and the menstrual cycle. *Am J Psychiatry* 1982; 139(4):475-478.
- (912) Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 4 ed. Barcelona: Masson, 1998.
- (913) Chinchilla Moreno A. Tratamiento de las depresiones. Barcelona: Masson, 1997.
- (914) Montejo ML, Crespo MD, Ramos JA. La tentativa de suicidio en la unidad de psiquiatría de un hospital general. *Rev Dpto Psiquiatría Fac Med Barna* 1985; 12(2):113-120.
- (915) Madoz-Gúrpide A, Baca-García E, Díaz-Sastre C, Ceverino A, Guerra D, Saiz J. Intentos de suicidio y contactos previos con el sistema sanitario. *Actas Esp Psiquiatr* 1999; 27(5):329-333.
- (916) Kouri EM, Halbreich U. State and trait serotonergic abnormalities in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33(4):767-770.
- (917) Martínez-García JJ, Bayon-Pérez C, Cuadrado-Callejo P, Fernández-Vega F, Ordóñez-Fernández MP, Salas-Giménez DEA *et al.* Un estudio sobre las tentativas de suicidio en el hospital general. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1988; 16(5):319-326.
- (918) Beaumont G, Hetzel W. Patients at risk of suicide and overdose. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106 Suppl:S123-S126.
- (919) Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173:11-53.

12 Índice de tablas

Tabla 1. La conducta relacionada con el suicidio (O'Carroll <i>et al</i> , 1996) (17)	16
Tabla 2. Términos usados para referirse a conductas suicidas, Díaz <i>et al</i> (23)	17
Tabla 3. Criterios operativos para la certificación de conductas suicidas de Diekstra (44)	23
Tabla 4 Correspondencias entre las tipologías de suicidios sociales e individuales según Durkheim (11)	28
Tabla 5. Función serotoninérgica en suicidios consumados	53
Tabla 6. Niveles de 5-HIA en LCR. Adaptado de Asberg <i>et al</i> . (385)	54
Tabla 7. Intentos de suicidio y serotonina: test neuroendocrinos	55
Tabla 8. Conducta suicida y dopamina	56
Tabla 9. Conducta suicida y noradrenalina	58
Tabla 10. Conducta suicida y eje hipotálamo-hipofisario-adrenal	61
Tabla 11. Conducta suicida y eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo	63
Tabla 12. Conducta suicida y colesterol (23)	65
Tabla 13. Factores que aumentan el riesgo de suicidio.	71
Tabla 14. Aspectos que se deben valorar en las conductas relacionadas con el suicidio.	72
Tabla 15. Indicadores para decidir la hospitalización de un paciente con conducta suicida	74
Tabla 16. Modelo stress-diatesis de la conducta suicida	80
Tabla 17. Complejidad del genoma humano y su correlato clínico y biológico (535)	82
Tabla 18. Hallazgos inmediatos en enfermedades tras la secuenciación completa del genoma humano (535).	89
Tabla 19. Hallazgos en citogenética desde el nacimiento de la Genética Médica.	107
Tabla 20. Comparación entre las características de la genética de la conducta frente a la biología molecular (649;650).	120
Tabla 21. Cadena de investigación epidemiológica (<i>Chain of Genetic Epidemiologic Research</i>)	126
Tabla 22. Coste estimado en dólares americanos de las principales enfermedades neuropsiquiátricas, su heredabilidad y participación de herencia mendeliana (669)	127
Tabla 23. Diseños más utilizados en epidemiología genética (630)	140
Tabla 24. Aportaciones en nomenclatura genética, a lo largo de la corta historia de esta ciencia (725)	157
Tabla 25 Rasgos intermedios desarrollados en ratones, en relación con depresión (existen también resultados en otras enfermedades como esquizofrenia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo y autismo) (797).	168
Tabla 26. Estudios de suicidio en gemelos (Roy, 2001)	182
Tabla 27. Ratios de los probandos para suicidio e intento de suicidio, según los factores ambientales expuestos y teniendo en cuenta el sexo.	192
Tabla 28. Ratios obtenidos para los intentos de suicidios relacionando características del neonato y variables maternas (803).	193
Tabla 29. Distribuciones genotípicas de los alelos 5-HTTLPR del gen 5-HTT en pacientes con intentos de suicidio y controles	195
Tabla 30. Hipótesis de Courtet en la relación genotipo serotoninérgico- fenotipo en el suicidio	200
Tabla 31. Clasificación de enfermedades CIE-9-MC	217
Tabla 32. Clasificación de enfermedades mentales CIE-10	217
Tabla 33. Clasificación de fármacos según el índice de "Martindale. <i>The Extra Pharmacopoeia</i> " (Reynolds, 1989). ...	218
Tabla 34. Clasificación de fármacos del Sistema Nervioso Central (Azanza, 1997)	219
Tabla 35. Escala para la Evaluación de la Actividad Global (EEAG- Eje V)	220
Tabla 36. Algoritmo para valorar el riesgo de suicidio (497).	221
Tabla 37. Objetivos modelados y técnicas de minería de datos (903)	228
Tabla 38. Datos sociodemográficos de la muestra.	236
Tabla 39. Antecedentes somáticos.	237

Análisis de los antecedentes familiares de la conducta suicida

Tabla 40. Tratamientos somáticos.....	237
Tabla 41. Trastornos psiquiátricos previos.....	238
Tabla 42. Tratamientos psiquiátricos actuales.....	239
Tabla 43. Número de ingresos médicos.....	240
Tabla 44. Número de ingresos quirúrgicos.....	240
Tabla 45. Número de ingresos psiquiátricos.....	241
Tabla 46. Seguimiento psicopatología.....	241
Tabla 47. Visitas previas a urgencias.....	242
Tabla 48. Antecedentes familiares psiquiátricos.....	243
Tabla 49. Antecedentes familiares de intento.....	244
Tabla 50. Escala de evaluación de la actividad global (EEAG).....	244
Tabla 51. Intentos previos.....	245
Tabla 52. Intentos en el año previo.....	246
Tabla 53. Planificación.....	246
Tabla 54. Método utilizado.....	247
Tabla 55. Intencionalidad.....	248
Tabla 56. Orientación futura.....	248
Tabla 57. Crítica.....	248
Tabla 58. Intención de repetir.....	249
Tabla 59. Apoyo de la familia.....	249
Tabla 60. Apoyo familiar.....	249
Tabla 61. Diagnóstico en urgencias.....	250
Tabla 62. Actitud tomada con los pacientes.....	251
Tabla 63. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de intentos de suicidio y características sociodemográficas.....	254
Tabla 64. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de intentos de suicidio e historia médico-quirúrgica.....	255
Tabla 65. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de intentos de suicidio y tratamientos recibidos por el paciente.....	256
Tabla 66. Asociación estadísticamente significativa entre antecedentes de intentos de suicidio y antecedentes familiares psiquiátricos.....	257
Tabla 67. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y valoración de la conducta suicida.....	260
Tabla 68. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y juicio clínico y actitud.....	261
Tabla 69. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y tratamiento.....	263
Tabla 70. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de suicidio consumado y asistencia recibida.....	263
Tabla 71. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de suicidio consumado.....	264
Tabla 72. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de suicidio consumado y valoración de la conducta suicida.....	267
Tabla 73. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y características sociodemográficas.....	269
Tabla 74. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y tratamientos recibidos.....	270
Tabla 75. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y asistencia recibida.....	271
Tabla 76. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes de conducta suicida y antecedentes familiares psiquiátricos.....	272

APENDICE

Tabla 77. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y valoración de la conducta suicida.....	275
Tabla 78. Asociaciones estadísticamente significativas entre antecedentes familiares de conducta suicida y juicio clínico y actitud	276
Tabla 79. Modelo de regresión logística para intentos de suicidio	278
Tabla 80. Modelo de regresión logística para suicido consumado	279
Tabla 81. Regresión logística.....	280
Tabla 82. Mejores variables seleccionadas. Relevancia de cada variable de acuerdo con cada método para el problema Heredabilidad en Intento de Suicidio.	282
Tabla 83. Mejores variables seleccionadas. Relevancia de cada variable de acuerdo con cada método para el problema Heredabilidad en Suicidio Consumado	284
Tabla 84. Matriz de confusión	286
Tabla 85. Las 25 variables más relevantes (según Random Forest y F.S, con la importancia y el acierto).	287
Tabla 86. Matriz de confusión	288
Tabla 87. Las 25 variables más relevantes	289

13 Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Tasas de suicidio en los distintos países del mundo (Organización mundial de la salud. Figuras y hechos en el suicidio. Ginebra, 1999).....	7
Ilustración 2. Tasas de suicidio en España 1950-2002 (Organización mundial de la salud. Figuras y hechos en el suicidio. Ginebra, 1999)	8
Ilustración 3. Algoritmo de valoración y manejo de un paciente con riesgo de suicidio.	73
Ilustración 4. Modelo de fuerzas “contrabalanceadas” de la conducta suicida y violenta. Plutchic y Van Praag (1989)...	79
Ilustración 5. Modelo clínico-bioquímico de 4 vías (Fawcett <i>et al</i> , 1997).	79
Ilustración 6. Modelo de conducta suicida (Mann <i>et al</i> , 1999).	80
Ilustración 7. Ejemplo de los fenómenos de duplicación segmentaria (en los cromosomas humanos 18 y 20) (535).....	84
Ilustración 8. Duplicaciones a lo largo del conjunto del genoma (535).....	85
Ilustración 9. Evolución de nuevos dominios en la especie humana respecto a otras especies: fenómenos de duplicación, extensión y sus combinaciones (535)	86
Ilustración 10. Comparación en la composición proteica de la mosca, del gusano y del hombre (535)	87
Ilustración 11. El futuro de la genómica asentado sobre el Proyecto Genoma (578).....	93
Ilustración 12. Progresión en la localización geográfica de los genes a lo largo de la historia del descubrimiento del Genoma Humano(572).....	109
Ilustración 13. Evolución de los descubrimientos en herencia mendeliana en el ser humano. Publicaciones acerca de genes-enfermedades genéticas (MIM) y su versión on-line (OMIM) (572)	113
Ilustración 14. Publicaciones acerca de enfermedades genéticas de transmisión mendeliana a lo largo del tiempo. Cada punto corresponde a un trastorno. Enfermedades relacionadas con mutaciones genéticas [A]. Enfermedades caracterizadas a nivel molecular [B](572)	113
Ilustración 15. Genética de la conducta (651)	121
Ilustración 16. Modelo lineal en genética de la conducta	122
Ilustración 17. Representación gráfica del solapamiento entre los diagnósticos de esquizofrenia y trastornos afectivos, según la clasificación DSM-IV(707)	142
Ilustración 18. Triángulo ambiente-agente-huésped, triángulo epidemiológico (698).	143
Ilustración 19. Ejemplo de una enfermedad y sus factores de riesgo: el Alzheimer.....	144
Ilustración 20. Modelos para el estudio de la conducta humana	146
Ilustración 21. Descripción del proceso de metilación, uno de los mecanismos epigenéticos.	153
Ilustración 22. Análisis de correspondencia en el que se observa la relación de la semana del ciclo menstrual (W1=1 semana del ciclo, W2=2 semana del ciclo, W3=3 semana del ciclo, W4=4 semana del ciclo) con las características del intento. Para interpretar el gráfico hay que unir el origen de coordenadas con W1, W2, W3, W4 sucesivamente. La distancia de las distintas variables del gráfico a estas líneas representa su relación.	156
Ilustración 23. Modelo racional del endofenotipo. A mayor complejidad del fenotipo y mayor dificultad del análisis genético, mayor número de genes estarán implicados (725)	159
Ilustración 24. Representación gráfica de la interacción de los factores genéticos, ambientales y epigenéticos en la susceptibilidad a la esquizofrenia. La segunda parte representa los endofenotipos utilizados en los estudios citados en el texto. El último apartado recoge los rasgos estudiados y su localización en el genoma (725)	163
Ilustración 25. Ejemplo de la aplicación de rasgos intermedios en modelos animales para el estudio de la esquizofrenia. Los rasgos se agrupan en distintas áreas en que la enfermedad afecta al individuo (797).....	167
Ilustración 26. Alteraciones en la interacción social de ratones deficitarios en el gen Dishevelled1 en relación con los que lo poseen. (a) y (b), interacciones entre ellos (pelo alrededor de la cara). (c) y (d), formación de nidos, agrupaciones (797)	169
Ilustración 27. Modelos de segregación complejos	174
Ilustración 28. Concepto de umbral de susceptibilidad aplicado a la esquizofrenia	175
Ilustración 29. Árbol genealógico de la familia Hemingway	175
Ilustración 30. Gráficos correspondientes a los análisis de regresión múltiple que relacionan el número de factores vitales estresantes (en abscisas) y las características mediadas en cada genotipo para el polimorfismo del 5HTT: síntomas depresivos referidos por el paciente y por otro informador, suicidabilidad, probabilidad de presentar un episodio depresivo mayor (660)	189
Ilustración 31. Esquema del endofenotipo impulsividad-agresividad en la conducta suicida.....	203

APENDICE

Ilustración 32. Taxonomía de los estudios (890)	214
Ilustración 33. Algoritmo para manejar la conducta suicida (Hirschfeld <i>et al</i> , 1997).	222
Ilustración 34.El proceso de minería de datos SEMMA.....	229
Ilustración 35. Proceso en la minería de datos.....	230
Ilustración 36.Precisión, sensibilidad y especificidad en Forward Selection para la predicción en la historia familiar de suicidio	288
<i>Ilustración 37. Variables significativas para el endofenotipo de antecedentes familiares de intentos de suicidio en el análisis univariante.....</i>	<i>299</i>
<i>Ilustración 38 Variables significativas para el endofenotipo de antecedentes familiares de suicidio consumado en el análisis univariante.....</i>	<i>300</i>
<i>Ilustración 39 Variables significativas para el endofenotipo de antecedentes familiares de conducta suicida en el análisis univariante.....</i>	<i>301</i>
Ilustración 40. Endofenotipo del suicidio de acuerdo con los antecedentes familiares de intentos de suicidio	302
Ilustración 41. Endofenotipo del suicidio para los antecedentes familiares de suicidio consumado.	303
Ilustración 42. Endofenotipo del suicidio para los antecedentes familiares de conducta suicida.	304

14 Índice de gráficas

Gráfica 1. Representación gráfica de la muestra por edades.....	234
Gráfica 2. Pirámide de población de la muestra.	235
Gráfica 3. Días transcurridos desde la última revisión.....	242