

Emmanuel I. Sarmiento-Hernández¹
Rosa E. Ulloa-Flores¹
Beatriz Camarena-Medellín²
Marco A. Sanabrais-Jiménez²
Alejandro Aguilar-García²
Sandra Hernández-Muñoz²

Asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR, el intento suicida y la comorbilidad en adolescentes mexicanos con trastorno depresivo mayor

¹Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro. Ciudad de México, México

²Departamento de farmacogenética, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Ciudad de México, México

Introducción. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud el suicidio se encuentra en las principales causas de muerte en niños y adolescentes. La depresión es el trastorno más asociado a la conducta suicida. Existe cada vez mayor evidencia respecto a que la conducta suicida tiene una fuerte contribución genética. Varios estudios reportan una asociación entre el genotipo "SS" y el alelo "S" del polimorfismo 5-HTTLPR del gen del transportador de serotonina y la conducta suicida. El objetivo del estudio fue establecer la asociación de las variantes del gen del transportador de serotonina con el intento suicida y la comorbilidad en pacientes adolescentes deprimidos.

Metodología. Se compararon las frecuencias de genotipo "SS" y del alelo "S" entre una muestra de 200 adolescentes evaluados con la entrevista semi-estructurada K-SADS-PL y una muestra de 235 controles sanos. La genotipificación del polimorfismo 5-HTTLPR se realizó mediante PCR.

Resultados. El análisis de las frecuencias de genotipos y alelos mostró diferencia estadísticamente significativas entre los grupos (Genotipos: $\chi^2=11,1$, $gl=2$, $p=0,004$; Alelos: $\chi^2=11,9$, $gl=1$, $p=0,0009$). No existió asociación con los trastornos comórbidos.

Conclusiones. Los resultados apoyan la hipótesis de que el gen del transportador de serotonina, específicamente el alelo s y el genotipo ss del polimorfismo 5-HTTLPR, se encuentran relacionados con la historia de depresión e intento suicida en adolescentes.

Palabras clave: Adolescentes, Suicidio, Depresión, Genes

Actas Esp Psiquiatr 2019;47(1):1-6

Association between 5-HTTLPR polymorphism, suicide attempt and comorbidity in Mexican adolescents with major depressive disorder

Introduction. The World Health Organization reports that suicide is among the leading causes of death for young people. Depression is the most frequently related disorder with suicidal behaviors. There is increasing evidence that suicidal behavior has a strong genetic contribution. Several studies report an association between the genotype "SS" and the "S" allele of the 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behavior. The aim of the study was to determine the association of variants of the serotonin transporter gene with suicidal attempt and comorbidity in depressed adolescents.

Methods. The frequencies of ss genotypes and s allele were compared between a sample of 200 adolescents with a diagnosis of depression and the antecedent of a suicide attempt who were evaluated with K-SADS-PL and a group of 235 healthy controls. Genotyping of the 5-HTTLPR polymorphism was performed by PCR.

Results. Analysis of the frequencies of genotypes and alleles showed a statistically significant difference between the groups (Genotypes: $\chi^2=11.1$, $df=2$, $p=0.004$, Alleles: $\chi^2=11.9$, $df=1$, $p=0.0009$). There were no associations with comorbid disorders.

Conclusions. The results support the hypothesis that the serotonin transporter gene, specifically the s allele and the ss genotype of the 5-HTTLPR polymorphism, are related to the history of depression and suicide attempt in adolescents.

Keywords: Adolescents, Suicide, Depression, Genes

Correspondencia:

Dra. Beatriz Camarena Medellin

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Calzada México-Xochimilco No 101, Col. San Lorenzo Huipulco,

cp 14080, Delegación Tlalpan, Ciudad de México, México

Correo electrónico: camare@imp.edu.mx

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2020 aproximadamente un millón y medio de personas fallecerán por suicidio y de 15 a 30 millones cometerán un intento de suicidio¹. Esta organización también establece que el suicidio se encuentra dentro las cinco principales causas de mortalidad entre los 15 y 19 años de edad y que es la sexta causa de muerte para aquellos de entre 5 a 14 años de edad². En la actualidad existe suficiente evidencia de que las cifras de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes está aumentando en todo el mundo, por ejemplo en Estados Unidos el número de muertes por suicidio en población adolescente ha estado aumentando dramáticamente durante las últimas décadas, llegando a tener incrementos de hasta un 300% en la tasa de suicidio en individuos de 15 a 19 años de edad³. En México en el año 2007 un total de 4.388 personas en todo el país murieron a causa de suicidio, con una tasa de mortalidad de 4.12 por cada cien mil habitantes, lo cual representó un incremento del 275% si la comparamos con la tasa reportada en el año de 1970⁴. Al respecto, Pérez-Amezcuca realizó un estudio transversal en 12.424 adolescentes de escuelas públicas de educación media superior pertenecientes a los 32 estados de México, encontrando que 47% de los estudiantes encuestados habían tenido ideación suicida en algún momento de su vida y 9% tuvieron el antecedente de por lo menos un intento suicida⁵.

Datos recientes indican que hasta un 50% de los trastornos mentales tienen su inicio en la adolescencia y que en caso de no ser diagnosticados a tiempo, estos pueden progresar a trastornos de mayor gravedad, incluyendo la conducta suicida, y predisponer a la presencia de comorbilidades que dificultan su tratamiento y empobrecen su pronóstico⁶. Hasta el momento los principales factores de riesgo que se han asociado a las conductas suicidas en este grupo de edad son la depresión, la desesperanza, la familia disfuncional, el abuso de sustancias, el fracaso y el acoso escolar, entre otros⁷. Distintos investigadores han descrito que los trastornos del estado de ánimo y particularmente la depresión, son responsables de la mayor parte de esta conducta^{8,9}, más de la mitad de la población afectada por estos trastornos eventualmente realizará un intento de suicidio y aproximadamente el 10% terminará en suicidio consumado dentro de los 15 años posteriores a su diagnóstico^{10,11}.

En la última década se han llevado a cabo varios esfuerzos dirigidos a establecer las bases genéticas del comportamiento suicida partiendo de estudios de epidemiología genética realizados en familias, gemelos y estudios de adopción se ha demostrado la existencia de factores genéticos involucrados en el desarrollo de la conducta suicida, estimando que su heredabilidad es del 30 al 55%¹²⁻¹⁴, mientras que el componente restante puede ser explicado por factores ambientales.

Diversos estudios han buscado asociaciones para los genes de las enzimas, los transportadores y los receptores de la serotonina^{15,16} encontrando evidencia de que existe una asociación entre el gen transportador de serotonina (*SLC6A4*) y la conducta suicida¹⁷. Dicho transportador es una proteína clave en la regulación de la neurotransmisión al ser responsable de la recaptura sináptica de la serotonina y el sitio de acción de numerosos antidepresivos. Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.1-12) en el cual se ha identificado un polimorfismo en la región promotora denominado 5-HTTLPR, el cual consiste en la inserción/delección de 44 pares de bases, dando lugar a dos alelos, una forma corta o "S" (delección) y la variante larga o "L" (inserción). Diversos meta-análisis han reportado asociación entre el alelo "S" y la conducta suicida¹⁸, además han aportado información sobre algunos rasgos psicopatológicos, tales como la agresividad y la impulsividad^{19,20}. Cabe destacar, que Schild y colaboradores²¹ realizaron un estudio analizando las frecuencias de suicidio en diferentes países, encontrando una relación inversa entre la frecuencia del alelo "S" y el número de suicidios en la población caucásica, así como las variaciones en las frecuencias de dichos alelos en diferentes grupos poblacionales. Los estudios hechos en población adolescente, como el realizado por Cicchetti y colaboradores²² en 850 sujetos, mostraron que aquellos que eran portadores del alelo "S" y que tenían antecedente de maltrato infantil presentaban una asociación con la conducta suicida comparados con portadores del alelo "L". Además, un estudio realizado con 1.030 estadounidenses como parte del Estudio Nacional Longitudinal de Salud Adolescente, mostró que los individuos portadores del alelo "S" que tenían un apoyo familiar deficiente presentaban mayor gravedad de síntomas depresivos y un mayor riesgo a desarrollar intentos suicidas en comparación con los portadores del alelo "L"²³. Sin embargo, los hallazgos obtenidos hasta el momento con respecto a la participación del 5-HTTLPR del gen *SLC6A4* no son concluyentes²⁴.

En México aún no existen reportes de asociación genética realizados en población adolescente con diagnóstico de depresión y antecedente de intento suicida. De tal manera que los objetivos del presente estudio fueron establecer la asociación de las variantes polimórficas del gen del transportador de serotonina en adolescentes mexicanos con diagnóstico de depresión e intento suicida y con los trastornos comórbidos.

METODOLOGÍA

El reclutamiento de los pacientes se realizó en los servicios de consulta externa, hospitalización y urgencias del Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro (HPIJNN) de la ciudad de México. Se incluyeron a todos los adolescentes que tuvieran diagnóstico de depresión de acuerdo a los

criterios clínicos del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su cuarta edición texto revisado (por sus siglas en inglés DSM IV-TR) y que además al momento de la valoración psiquiátrica comentaran haber presentado un intento suicida en los últimos 6 meses. La aceptación para participar en el estudio se realizó a través de la firma del consentimiento y asentimiento informado por el paciente y su padre o tutor. El estudio fue aprobado previamente por los comités de investigación y de ética del HPIJNN.

Los pacientes junto con sus padres fueron evaluados con la entrevista diagnóstica semi-estructurada *Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-aged children-present and lifetime version (K-SADS-PL)*, en su versión validada al español²⁵. Con esta entrevista se corroboró el diagnóstico de depresión, se determinó el tipo y número de diagnósticos comórbidos y se documentó que el intento suicida ocurriera dentro del episodio depresivo actual utilizando el apartado sobre conducta suicida que se encuentra en la sección de tamizaje de trastornos depresivos del K-SADS-PL. En dicho apartado se califica de acuerdo a la amenaza real a la vida o integridad física de los pacientes, tomando como subumbral el intento suicida que causa una molestia física leve y como umbral aquel que requiere asistencia médica. Para el presente estudio se tomaron en cuenta ambos, siempre y cuando tanto el adolescente como su padre o tutor estuvieran de acuerdo en la intención de morir y el método utilizado.

Después de completar la entrevista se tomó una muestra de sangre para la obtención del ADN y análisis del polimorfismo 5-HTTLPR, mediante reacción en cadena de la polimerasa utilizando las condiciones descritas por Camarena y colaboradores²⁶.

El grupo control consistió en 235 individuos mayores de 25 años, sin antecedente actual o pasado de trastorno mental que fueron evaluados mediante la entrevista psiquiátrica DIS (*Diagnostic Interview Schedule*)²⁷, en su versión en español. La muestra forma parte del banco de DNA genómico del Departamento de Farmacogenética del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 18.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, USA). Se determinaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medias y desviación estándar para las variables continuas. Como prueba de hipótesis en la comparación de grupos se utilizó Chi Cuadrada (X^2) para evaluar las diferencias en la frecuencia de alelos entre el grupo de pacientes y el grupo control; así como las diferencias en la frecuencia de trastornos comórbidos entre los portadores de

los distintos alelos. También se utilizó Análisis de Varianza (ANOVA) de una vía para comparar edad y número de diagnósticos comórbidos. El nivel de significancia estadística se fijó con una $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 200 pacientes con diagnóstico de depresión y el antecedente de intento suicida, de los cuales el 64% pertenecía al sexo femenino ($n=128$). La edad promedio de los pacientes fue de $14,3 \pm 1,6$ años (rango 11-18 años). Al momento del estudio el 76,5% ($n=153$) de la muestra presentó además del diagnóstico de depresión uno o más trastornos comórbidos (intervalo de 1 a 4), siendo los más frecuentes la distimia (28,5%), el trastorno de ansiedad generalizada (18,5%), el trastorno negativista desafiante (20,5%) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (19,5%). La comorbilidad con trastornos por uso de alcohol se encontró en 2,5% de la muestra.

Los métodos suicidas utilizados no fueron distintos a los descritos en la literatura internacional. En la Figura 1 se muestran los principales métodos empleados en el último intento suicida reportado por los pacientes.

Las frecuencias de genotipos y alelos mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de los pacientes y el de controles sanos ($x^2=11,1$, $gl=2$, $p=0,004$; $x^2=11,9$, $gl=1$, $p=0,0009$, respectivamente) (Tabla 1).

MÉTODOS UTILIZADOS

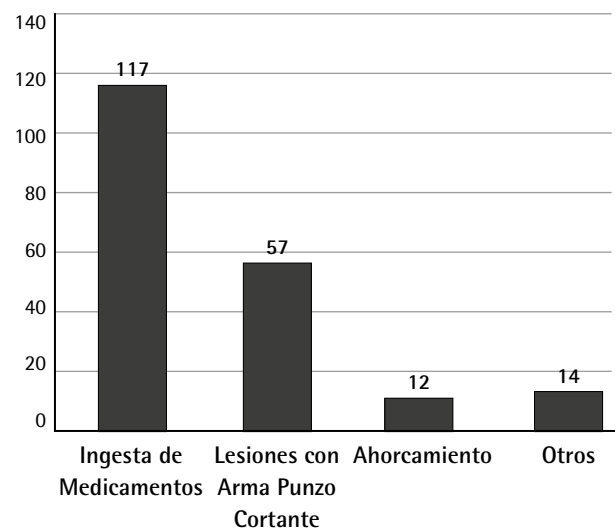


Figura 1

Último método suicida utilizado por los pacientes

Tabla 1	Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo 5-HTTLPR en adolescentes con depresión e intento suicida y controles sanos				
	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de alelos	
	SS	SL	LL	S	L
Casos (n=200)	81 (0,40)	89 (0,45)	30 (0,15)	251 (0,63)	149 (0,37)
Controles (n=233)	66 (0,28)	106 (0,46)	61 (0,26)	238 (0,51)	228 (0,49)
Genotipos: $\chi^2=11,1$, $gl=2$, $p=0,0043$					
Alelos: $\chi^2=11,9$, $gl=1$, $p=0,0009$					

Tabla 2	Características demográficas y clínicas de los sujetos que portaban los diferentes genotipos				
	Característica	LL N=33	SL N=89	SS N=78	Estadística
Sexo femenino	63,3%	60,7%	69,3%	$\chi^2=0,96$, $p=0,61$	
Edad promedio (DE)	14,6 (1,5)	14,1 (1,6)	14,3 (1,6)	$F=0,98$, $p=0,37$	
Promedio de trastornos comórbidos (DE)	1,2 (0,9)	1,1 (0,8)	1,2 (1)	$F=0,61$, $p=0,54$	
Trastorno de Ansiedad Generalizada	16,7%	19,1%	18,5%	$\chi^2=0,08$, $p=0,95$	
Distimia	14%	42,1%	43,9%	$\chi^2=0,374$, $p=0,82$	
Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad	20%	20,2%	18,5%	$\chi^2=0,08$, $p=0,95$	
Trastorno Negativista Desafiante	26,7%	20,2%	18,5%	$\chi^2=0,89$, $p=0,63$	

En la tabla 2 se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como la asociación de los genotipos con las principales comorbilidades encontradas.

DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue establecer la asociación de las variantes polimórficas del gen del transportador de serotonina en adolescentes mexicanos con diagnóstico de depresión e intento suicida. Los resultados mostraron que hay una diferencia en la frecuencia de los diferentes alelos de dicho gen entre los pacientes y el grupo control, pero no se observó asociación entre los alelos y otras variables clínicas.

En relación a las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura científica internacional en donde se ha observado que los intentos de suicidio son más frecuentes en el sexo femenino²⁸. Respecto a los métodos utilizados tampoco hubo diferencias con estudios que analizan esta variable. Como regla general, los métodos más

violentos y letales se utilizan en los suicidios consumados, mientras que los métodos no violentos como las intoxicaciones con fármacos, el más frecuentemente reportado en esta muestra, se suelen preferir en los intentos de suicidio^{29,30}.

La literatura internacional ha reportado que 40 a 70% de los adolescentes que sufren depresión, presentan dos o más diagnósticos comórbidos siendo los más frecuentes la distimia, los trastornos de ansiedad, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los trastornos de conducta disruptiva y el abuso de sustancias³¹. Los resultados de nuestro estudio concuerdan con lo anterior, ya que el 83,5% de la muestra tuvo uno o más trastornos comórbidos, siendo los más frecuentes, los descritos anteriormente.

Los resultados obtenidos apoyan descripciones previas respecto a una asociación entre el genotipo "SS" y el alelo "S" del polimorfismo 5-HTTLPR con la conducta suicida^{16,19,32}, particularmente con el estudio de Li y colaboradores²³, que asocia la presencia del alelo "S" con síntomas depresivos y mayor riesgo suicida en adolescentes. Las diferencias entre los presentes resultados y los de los estudios de Zalsman³³ y Cichetti²², que aunque emplearon metodología similar a la

nuestra no encontraron asociación con la conducta suicida, pueden explicarse por el mayor número de pacientes examinados en nuestro estudio y la diferencias en las poblaciones, ya que se ha evidenciado que existen variaciones alélicas entre los grupos étnicos³⁴. No se encontraron diferencias en la frecuencia de los trastornos comórbidos entre los grupos portadores de los distintos genotipos, lo cual semeja reportes previos que han estudiado esta asociación^{11,35}.

Los presentes resultados deben examinarse tomando en cuenta limitaciones como el tamaño de la muestra y el hecho de que los controles sanos no fueron pareados por edad. Para futuros estudios genéticos sería recomendable el uso de un diseño tipo trío, en el cual se seleccionan familias a través del caso índice, y a partir de ese caso se obtiene la información de los padres, lo cual permite evaluar de forma más específica asociaciones entre genotipos y enfermedades. Así mismo, dada la heterogeneidad de las conductas suicidas y la complejidad de su herencia, parece necesario el estudio de fenotipos intermedios (endofenotipos) que permitan establecer una asociación entre los genes y las conductas suicidas, hasta la fecha los principales endofenotipos candidatos provienen de áreas como la neuropsicología, los rasgos de personalidad, la neuroquímica y los estudios de neuroimagen³⁶.

En conclusión, la mayor frecuencia de genotipo "SS" y alelo "S" en la población estudiada, apoya la hipótesis de que el gen del transportador de serotonina (*SLC6A4*) juega un papel importante en el desarrollo de la conducta suicida en adolescentes con diagnóstico de depresión, independientemente de la presencia de comorbilidad psiquiátrica.

AGRADECIMIENTOS

Les damos las gracias a todos los pacientes que amablemente aceptaron de manera voluntaria participar en el estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del presente trabajo declaramos no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bertolote JM, Fleishman A. Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. *World Psychiatry*. 2002 Oct;1(3):181-5.
- OMS. Prevención del suicidio: Un instrumento para docentes y demás personal institucional [monografía en internet]. Ginebra; OMS; 2001. [acceso 30 de marzo 2018]. Available in: http://www.who.int/mental_health/media/en/63.pdf.
- Shain B, Committee on Adolescence. Suicide and Suicide Attempts in Adolescents. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1). pii: e20161420
- Borges G, Orozco R, Benjet C, Medina-Mora ME. Suicide and suicidal behaviors in Mexico: Retrospective and current status. *Salud Publica Mex*. 2010 Jul-Aug;52(4):292-304.
- Pérez-Amezcuca B, Rivera-Rivera L, Atienzo EE, De Castro F, Leyva-López A, Chávez-Ayala R. Prevalencia y factores asociados a ideación e intento suicida en estudiantes de México. *Salud Pública Mex*. 2010;52:324-33.
- Neves MG, Leanza F. Mood disorders in adolescents: diagnosis, treatment, and suicide assessment in the primary care setting. *Prim Care*. 2014 Sep;41(3):587-606.
- Picazo-Zappino J. Suicide among children and adolescents: a review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014 May-Jun;42(3):125-32.
- Devenish B, Berk L, Lewis AJ. The treatment of suicidality in adolescents by psychosocial interventions for depression: A systematic literature review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 Aug;50(8):726-40.
- Maslow GR, Dunlap K, Chung RJ. Depression and Suicide in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*. 2015 Jul;36(7):299-308; quiz 309-10.
- Keith CR. Adolescent suicide: perspectives on a clinical quandary. *JAMA*. 2001 Dec 26;286(24):3126-7.
- Tuisku V, Pelkonen M, Karlsson L, Kiviruusu O, Holi M, Ruuttu T, et al. Suicidal ideation, deliberate self-harm behaviour and suicide attempts among adolescent outpatients with depressive mood disorders and comorbid axis I disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(4):199-206.
- Olliac B, Ouss L, Charrier A. Suicide attempts in children and adolescents: The place of clock genes and early rhythm dysfunction. *J Physiol Paris*. 2016 Nov;110(4 Pt B):461-6.
- Voracek M, Loibl LM. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119:463-75.
- Brent DA, Melhem N. Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 2008;31:157-77.
- Pitchot W, Hansenne M, Pinto E, Reggers J, Fuchs S, Ansseau M. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors, major depression, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 2005 Dec 1;58(11):854-8.
- Antypa N, Serretti A, Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct; 23(10):1125-42.
- Gonda X, Fountoulakis KN, Harro J, Pompili M, Akiskal HS, Bagdy G, et al. The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. *J Psychopharmacol*. 2011 Jul;25(7):857-66.
- Li D, He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 2007 Jan;12(1):47-54.
- Clayden RC, Zaruk A, Meyre D, Thabane L, Samaan Z. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2012 Oct 2;2:e166.
- Jiménez-Treviño L, Saiz P, García M, Blasco H, Carli V, Iosue M, et al. 5-HTTLPR-brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene interactions and early adverse life events effect on impulsivity in suicide attempters. *World J Biol Psychiatry*. 2017;6:1-13.
- Schild AHE, Nader IW, Pietschnig J, Voracek M. Ethnicity Moderates the Association Between 5-HTTLPR and National Suicide Rates. *Arch Suicide Res*. 2014 Feb;18:1-13.
- Cicchetti D, Rogosch F, Strurge M, Toth SL. Interaction of child maltreatment and 5-HTT polymorphisms: suicidal ideation among children from low-SES backgrounds. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(5):536-46.
- Li JJ, Berk MS, Lee SS. Differential susceptibility in longitudinal models of gene-environment interaction for adolescent depression. *Dev Psychopathol*. 2013 Nov;25(4 Pt 1):991-1003.

24. Picouto MD, Villar F, Braquehais MD. The role of serotonin in adolescent suicide: theoretical, methodological, and clinical concerns. *Int J Adolesc Med Health*. 2015 May;27(2):129-33.
25. Ulloa R, Ortíz S, Higuera F, Nogales I, Fresán A, Apiquian R. et al. Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-aged children-present and lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34(1):36-40.
26. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Hernández S, de la Fuente JR, Nicolini H. Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001 Sep;4(3):269-72.
27. Segal DL. Diagnostic Interview Schedule for DSM-IV (DIS-IV). In: *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. Weiner IB, Craighead E, eds. 2010.
28. Canetto SS. Women and suicidal behavior: a cultural analysis. *Am J Orthopsychiatry*. 2008 Apr;78(2):259-66.
29. Tsirigotis K, Gruszczynski W, Tsirigotis M. Gender differentiation in methods of suicide attempts. *Med Sci Monit*. 2011 Aug; 17(8):PH65-70.
30. Kposowa AJ, McElvain JP. Gender, place, and method of suicide. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006 Jun;41(6):435-4
31. Rao U, Chen LA. Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):45-62.
32. Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2004 May15;55(10):1023-30.
33. Zalsman G, Anderson GM, Peskin M, Frisch A, King RA, Vekslerchik M, et al. Relationships between serotonin transporter promoter polymorphism, platelet serotonin transporter binding and clinical phenotype in suicidal and non-suicidal adolescent inpatients. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005 Feb;112(2):309-15.
34. Haberstick B, Smole, A, Williams RB, Bishop G D, Foshee VA, Thornberry TP, et al. Population frequencies of the triallelic 5HTTLPR in six ethnically diverse samples from north america, southeast asia, and africa. *Behav Genet*. 2015;45(2),255-61.
35. Tuisku V, Pelkonen M, Kiviruusu O, Karlsson L, Marttunen M. Alcohol use and psychiatric comorbid disorders predict deliberate self-harm behaviour and other suicidality among depressed adolescent outpatients in 1-year follow-up. *Nord J Psychiatry*. 2012;66(4),268-75.
36. Jimenez-Treviño L, Blasco-Fontecilla H, Braquehais MD, Ceverino-Dominguez A, Baca-Garcia E. Endophenotypes and suicide behaviour. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(1):61-9.