

L. Jimenez-Treviño¹
H. Blasco-Fontecilla²
M.D. Braquehais³
A. Ceverino-Dominguez⁴
E. Baca-García²

Endofenotipos y conductas suicidas

¹Área de Psiquiatría
Universidad de Oviedo
Oviedo, España

²Departamento de Psiquiatría
Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

³Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

⁴Centro de Salud Mental de Hortaleza
Madrid, España

Introducción. Estudios recientes sugieren que las conductas suicidas tendrían una predisposición genética independiente del aumento de riesgo suicida asociado al diagnóstico de enfermedades mentales como los trastornos afectivos, la esquizofrenia, o la dependencia de alcohol. Dada la heterogeneidad de las conductas suicidas y la complejidad de su herencia, parece necesario el uso de fenotipos intermedios demostrables que permitan establecer una ligazón entre los genes y las conductas suicidas (endofenotipos). El principal objetivo es revisar cuales son los endofenotipos candidatos para las conductas suicidas.

Métodos. Se realiza una revisión no sistemática de la bibliografía publicada en MEDLINE en los idiomas inglés, francés y español. Los términos de búsqueda usados fueron endofenotipos y conductas suicidas.

Conclusiones. Los principales endofenotipos candidatos provienen de áreas como la neuropsicología (toma de decisiones, funciones ejecutivas), los rasgos de personalidad (impulsividad, agresividad y neuroticismo), la neuroquímica (5-HIAA en líquido cefalorraquídeo) y los estudios de neuroimagen (el metabolismo de la amígdala cerebral medido a través de Resonancia Magnética Funcional y el metabolismo de la corteza pre-frontal medido a través de Tomografía por Emisión de Positrones).

Palabras claves:

Endofenotipos candidatos, conducta suicida, neuropsicología, rasgos de personalidad, neuroquímica, neuroimagen

Actas Esp Psiquiatr 2011;39(1):61-9

Endophenotypes and suicide behaviour

Background. Recent studies have suggested that genetic predisposition to suicidal behavior may be

independent of the risk of suicide associated to mental disorders, such as affective disorders, schizophrenia or alcohol dependence. Given the suicidal behavior heterogeneity and its hereditary complexity, the need to find demonstrable intermediate phenotypes that may make it possible to establish links between genes and suicide behaviors (endophenotypes) seems to be necessary. The main objective is to review which are the candidate endophenotypes of suicidal behaviors.

Methods. We carried out a non-systematic review of all published literature in English, French and Spanish in MEDLINE. The search terms were endophenotypes and suicide behaviors.

Conclusions. The main candidate endophenotypes of suicidal behaviors are neuropsychological (decision-making, executive functions), personality traits (impulsivity, aggressiveness, and neuroticism), neurochemistry (5-HIAA in CNS) and neuroimaging (fMRI of cerebral amygdala or PET of prefrontal cortex metabolism).

Key words:

Candidates endophenotypes, suicide behaviour, neuropsychology, personality traits, neurochemistry, neuroimaging

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han sucedido los estudios de genética molecular sobre las conductas suicidas. Alguno de estos trabajos sugiere que la predisposición genética a las conductas suicidas es independiente de la predisposición genética a otras enfermedades mentales que aumentan el riesgo de comportamientos suicidas como los trastornos afectivos, la esquizofrenia, o la dependencia de alcohol¹. De hecho, se habla de una heredabilidad en torno al 55% en los intentos de suicidio graves².

Entre los genes candidatos propuestos en los distintos estudios de asociación se encuentran genes que codifican proteínas involucradas en el metabolismo de la serotonina como

Correspondencia:

Hilario Blasco-Fontecilla
Avenida Reyes Católicos 2
28040, Madrid (España)
Correo electrónico: hmblasco@yahoo.es

Tabla 1		Estudios de asociación genética en conductas suicidas [modificada de Savitz, 2006 ²⁰]		
Gen	OMIM	Locus	Estudios Asociación	
Transportador de serotonina (5-HTT)	182138	17q11.2	7+ vs 7- (2+meta-análisis)	
Triptófano hidroxilasa (TPH)	191060	11p15-14	5+ vs 7- (2+meta-análisis vs 1-meta-análisis)	
Monoamino oxidasa A (MAO-A)	309850	Xp11.23	3+ vs 2-	
Receptor de serotonina 1A (5-HT1A)	109760	5q11.2-q13	1+ vs 2-	
Receptor de serotonina 1B (5-HT1B)	182131	6q13	1+ vs 5-	
Receptor de serotonina 2A (5-HT2A)	182135	13q14.2	3+ vs 9- (1- meta-análisis)	
Catecol-O-metiltransferasa (COMT)	116790	22q11.21	3+ vs 2-	
Receptor dopamina 2 (DRD2)	126450	11q23	1+ vs 1-	
Receptor dopamina 4 (DRD4)	126452	11p15.5	2 -	
Receptor GABA-A (GABRA3)	305660	Xq28	1 -	

+ y - indican el resultado positivo o negativo de los estudios de asociación

la triptófano-hidroxilasa (TPH), el transportador de serotonina (5-HTT), la monoamino-oxidasa (MAO-A), los receptores de serotonina (5HT1A, 5HT1B, 5HT2A), así como otros genes que tienen que ver con los receptores dopaminérgicos (DRD2 y DRD4), o la Catecol-O-metiltransferasa (COMT)³⁻¹⁹.

A pesar de que la búsqueda de los genes que predisponen a las conductas suicidas ha resultado en más de 100 estudios publicados hasta la fecha, el éxito ha sido parcial, estancándose en un punto en el que se ha identificado una serie de genes candidatos que, en la práctica, no son concluyentes a la hora de explicar la herencia compleja que se supone a este tipo de comportamientos²⁰. En la tabla 1 se resumen los estudios genéticos de asociación en conductas suicidas.

En Psiquiatría es muy difícil identificar fenotipos dada la heterogeneidad de los trastornos mentales, que en muchos casos corresponden a síndromes clínicos. Un abordaje consiste en intentar definir subgrupos clínicos con unas características comunes (fenotipos intermedios) con relevancia para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Ya en los primeros años de investigación genética de las conductas suicidas, Mann apuntaba que el futuro de la investigación genética del suicidio pasaba por el estudio de fenotipos intermedios como impulsividad, agresividad, cambios en la psicomotricidad, alteraciones en la arquitectura del sueño, u otros marcadores biológicos²¹.

Gottesman y Shields definieron los endofenotipos como fenotipos internos demostrables mediante un análisis bioquí-

mico o mediante la observación a través del microscopio²². Los endofenotipos son producto de la expresión de determinados genes involucrados en un proceso fisiopatológico más complejo, el cual constituye la enfermedad mental.

Este concepto no es sinónimo de fenotipo intermedio, marcador biológico, rasgo subclínico, o marcador de vulnerabilidad, conceptos en los cuales puede no existir la participación de factores genéticos.

El estudio de endofenotipos se ha propuesto como una buena estrategia para superar las dificultades metodológicas derivadas de la nosología en psiquiatría, hasta el punto de que ya se ha demostrado eficaz en la investigación genética de enfermedades psiquiátricas complejas como la esquizofrenia²³. En la elaboración del presente trabajo se ha utilizado el concepto de endofenotipo según el modelo propuesto por Gottesman y Gould²³, quienes establecen cinco criterios que deben cumplir los endofenotipos en psiquiatría genética:

5. el endofenotipo se asocia con la enfermedad en la población general
6. el endofenotipo es heredable
7. el endofenotipo es un marcador de rasgo estable, independiente del estado de la enfermedad
8. el endofenotipo y la enfermedad co-segregan en la familia
9. el endofenotipo se manifiesta en familiares no afectados con mayor frecuencia que en la población general

REVISIÓN

Endofenotipos candidatos en conductas suicidas

Distintos autores ya han propuesto una serie de endofenotipos candidatos para las conductas suicidas que están siendo investigados. La mayoría de ellos proceden de modelos etiopatogénicos para las conductas suicidas ya conocidos como el modelo estrés-diátesis propuesto por Mann²¹ o el modelo clínico-bioquímico de cuatro vías propuesto por Fawcett y cols.²⁴. Los endofenotipos candidatos provienen de campos tan diversos como la neuropsicología, los rasgos de personalidad, la neuroquímica o los estudios de neuroimagen.

Rasgos de personalidad

Determinados rasgos de personalidad como impulsividad, agresividad, o neuroticismo, se han postulado como candidatos a endofenotipo en las conductas suicidas.

En el caso concreto del binomio impulsividad-agresividad, estaríamos hablando de un endofenotipo para las conductas suicidas que refleja una disfunción serotoninérgica subyacente²⁵. Se ha demostrado que esta asociación entre impulsividad-agresividad y la función serotoninérgica se mantiene estable en el tiempo, lo que unido a los resultados de estudios longitudinales en los que se asocian estas dimensiones de la personalidad con el riesgo de cometer tentativas de suicidio²⁶, apoya la idea de que se trataría de un marcador de rasgo implicado en la vulnerabilidad a las conductas suicidas. De hecho, son numerosas las publicaciones en las que se relacionan impulsividad y agresividad, no sólo con los comportamientos suicidas^{4, 21, 27, 28} sino también con genes serotoninérgicos conocidos por su relación con los comportamientos suicidas: 5-HTT²⁹, MAO-A³⁰, 5-HT2A³¹⁻³², o 5HT1B³³.

En esta línea de investigación, Turecki y cols. han propuesto como endofenotipo los Comportamientos Agresivos Impulsivos (CAIs), utilizando como instrumento de medida el inventario Buss-Durkee Hostility Inventory (BDHI). En dos trabajos del mismo grupo, se constata que los CAIs se asocian con un mayor riesgo de suicidio, especialmente en población joven³⁴, y cómo una variación en locus A-161T del gen promotor del receptor 5HT1B afecta tanto a los niveles de CAIs como a la presencia de comportamientos suicidas³³.

Además de la impulsividad medida con el inventario BDHI, existe un segundo endofenotipo candidato relacionado con la impulsividad cuyos resultados sugieren su utilidad en el estudio a través de endofenotipos de los comportamientos suicidas. En este caso se trata de la impulsividad medida con la escala Barratt Impulsivity Scale, ya que ha demostrado tanto su asociación con riesgo suicida^{9, 27} como

su relación con la genética de la impulsividad, en concreto con el gen 5-HTT^{8, 29}.

Otro rasgo de personalidad que se ha utilizado como posible endofenotipo es el neuroticismo, el cual se ha relacionado con los comportamientos suicidas en numerosos estudios^{2, 26, 35-37}. En este caso se trataría de un endofenotipo para los comportamientos suicidas que refleja una disfunción subyacente del sistema serotoninérgico^{38, 39} y/o gabaérgico^{40, 41}, como sugieren los resultados de estudios de asociación genética entre genes relacionados con los comportamientos suicidas como 5-HTT⁴²⁻⁴⁵ y GABRA6⁴⁰.

Al contrario de lo que ocurría con el binomio agresividad-impulsividad, los trabajos que han utilizado el neuroticismo como endofenotipo en suicidio no arrojan resultados tan claros, en gran medida debido a la utilización de distintos instrumentos para medir la dimensión neuroticismo de manera que los resultados no son comparables.

Así pues, se han analizado los estudios que utilizan similar instrumento de medida y se ha encontrado cómo el neuroticismo medido mediante el Cuestionario Eysenck de Personalidad (EPQ) se asocia con la presencia de antecedentes personales y familiares de comportamientos suicidas³⁵. Por el contrario, un estudio sobre la influencia del genotipo 5-HTTLPR en la dimensión neuroticismo del cuestionario EPQ señala que las distintas variantes alélicas del genotipo no se asocian con puntuaciones diferentes en neuroticismo⁴⁶.

Características psicológicas-cognitivas

Al igual que ocurre en enfermedades mentales como la esquizofrenia, se ha demostrado que los pacientes que llevan a cabo comportamientos suicidas presentan alteraciones en procesos psicológico-cognitivos tales como la toma de decisiones o el funcionamiento ejecutivo.

En el primer caso, los pacientes suicidas obtienen peores resultados que los controles sanos en pruebas neuropsicológicas que evalúan el proceso de toma de decisiones, siendo la diferencia más acusada en los pacientes que llevan a cabo tentativas suicidas violentas⁴⁷. La toma de decisiones constituiría un endofenotipo para los comportamientos suicidas que refleja una disfunción serotoninérgica subyacente puesto que se ha descrito que el sistema serotoninérgico modula la toma de decisiones^{48, 49}, o bien, desde una perspectiva anatomoclínica, entre el suicidio y alteraciones en la corteza cerebral a nivel prefrontal ventromedial o dorsolateral⁵⁰⁻⁵⁴.

Por otro lado, variaciones en el proceso de toma de decisiones se han relacionado con polimorfismos ya conocidos en los estudios genéticos sobre conductas suicidas como 5-HTTLPR, TPH1, TPH2, o MAO-A^{55, 56}.

Tabla 2 Rasgos de personalidad, riesgo de suicidio y genética

Rasgos de personalidad	Estudios rasgo de personalidad/suicidio (instrumento de medida)	Estudios rasgo de personalidad/genética
Impulsividad/agresividad	Fergusson et al. 2000 (TCI)	5-HTT [2+] (BIS,BIS)
	Oquendo et al. 2004 (BIS)	MAO-A [1+] (BIS,)
	Turecki 2005 (BDHI)	5-HT2A [2+] (BIS,STAXI)
	Baca-García et al. 2005 (BIS)	5-HT1B [1+] (BDHI)
Neuroticismo	Statham et al. 1998 (EPQ)	5-HTT [4+ vs 2-] (NEO-PI-R, NEO, STAI,TPQ vs NEO-FFI, NEO-PI-R)
	Beautrais et al. 1999 (EPQ)	GABRA6 [1+] (NEO-PI)
	Fergusson et al. 2000 (EPQ, TPQ)	5-HT1A [1+] (NEO-PI-R)
	Roy 2002 (EPQ)	

+ y - indican el número de estudios de asociación positivos o negativos
TCI=Temperament and Character Inventory; BIS=Barratt Impulsivity Scale; EPQ=Eysenck Personality Questionnaire; BDHI=Buss-Durkee Hostility Inventory; STAXI=State Trait Anger Expression Inventory; STAI=Spiegelberger State-Trait Anxiety Inventory; NEO-PI (R)=NEO personality inventory (revised); TPQ=Tridimensional Personality Questionnaire

Siguiendo esta línea de investigación, el grupo de Jollant y Courtet ha utilizado con éxito el endofenotipo toma de decisiones (usando como instrumento de medida el test *Iowa Gambling Task*) en los comportamientos suicidas. En un primer trabajo han demostrado cómo los pacientes suicidas obtienen peores resultados en el *Iowa Gambling Task* comparados con sujeto sanos, y en el caso de los suicidas con métodos violentos, los resultados del test son peores que los obtenidos por pacientes con trastornos afectivos pero sin comportamientos suicidas⁴⁷.

En un trabajo posterior del mismo grupo, se estudiaron cuatro polimorfismos que modulan la función serotoninérgica (5-HTTLPR, TPH1, TPH2, o MAO-A) en una muestra de pacientes suicidas. Los pacientes portadores de los genotipos que previamente se habían asociado a un mayor riesgo de conductas suicidas, mayor vulnerabilidad a acontecimientos estresantes o mayor propensión a sentimientos negativos, obtuvieron los peores resultados en el *Iowa Gambling Task*, de manera que los autores concluyen que la influencia sobre la conducta suicida de los polimorfismos genéticos estudiados estaría mediada, en parte, por la modulación que llevan a cabo sobre el proceso de toma de decisiones y, en particular, sobre el aprendizaje del mismo⁵⁶.

El funcionamiento ejecutivo es otro proceso cognitivo que se ha demostrado alterado en los pacientes suicidas, tanto en pacientes eutímicos como en pacientes con depresión y trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad⁵⁷⁻⁵⁹.

La alteración en el funcionamiento ejecutivo constituiría un endofenotipo para los comportamientos suicidas que re-

fleja una disfunción del sistema dopaminérgico subyacente⁶⁰, o bien, desde una perspectiva anatomoclínica, alteraciones en la corteza cerebral a nivel prefrontal dorsolateral^{57, 59}.

Los polimorfismos genéticos que modulan el funcionamiento ejecutivo incluyen algunos de los estudiados en los comportamientos suicidas como TPH2, COMT, o DRD4⁶¹⁻⁶⁴.

A pesar de que el funcionamiento ejecutivo es un endofenotipo candidato prometedor para las conductas suicidas, hasta la fecha no existen trabajos sobre muestras de suicidas en los que se relacione la alteración en el funcionamiento ejecutivo con los polimorfismos candidatos sugeridos. Además, los estudios neuropsicológicos realizados en suicidas y los estudios genéticos realizados con los polimorfismos candidatos no se han llevado a cabo utilizando el mismo instrumento de medida (en el estudio de Keilp y cols. con pacientes suicidas se utilizó el Trail Making Test mientras que los estudios genéticos de Reuter y de Frias se utilizó el Attention Network Test y Verbal Fluency Test respectivamente). Por tanto, todavía no se puede hablar de un endofenotipo concreto en lo concerniente al funcionamiento ejecutivo en pacientes con conductas suicidas.

Neuroquímica

Los hallazgos neuroquímicos obtenidos en la investigación biológica de las conductas suicidas también pueden ser utilizados como posibles endofenotipos. Uno de los hallazgos neuroquímicos más replicados en los pacientes suicidas son los bajos niveles de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo (LCR)

Tabla 3 Características psicológicas-cognitivas, suicidio y genética		
Características psicológicas-cognitivas	Estudios característica psicológica/suicidio (instrumento de medida)	Estudios característica psicológica/genética
Toma de decisiones	Jollant et al. 2005 (IGT)	5-HTTLPR [1+] (IGT) TPH-1 [1+] (IGT) TPH-2 [1+] (IGT) MAO-A [1+] (IGT)
Funcionamiento ejecutivo	Keilp et al. 2001 (TMT) LeGris Et van Reekum 2006 (Trails, Stroop) Raust et al. 2007 (N-back, Hayling, Stroop,Go-noGo)	COMT [3+] (VFT, Torre de Hanoi) APOE [1+] (Digit Span Backward) TPH-2 [1+] (ANT) ADRA2A [1+] (TMT, Stroop) DRD4 [1+] (VFT)
+ indica el número de estudios de asociación positivos IGT=Iowa Gambling Task; VFT=Verbal Fluency Test; TMT=Trail Making Test, ANT=Attention Network Test		

Tabla 4 Estudios neuroquímicos, riesgo de suicidio asociado y genética		
Estudios Neuroquímicos	Estudios neuroquímica/suicidio	Estudios neuroquímica/genética
Niveles de 5-HIAA en LCR	Asberg et al, 1986 Roy et al, 1989 Nordström et al, 1994	TPH-2 [1+]
+ y - indican el número de estudios de asociación positivos o negativos LCR=líquido cefalorraquídeo		

comparados con controles sanos y pacientes no-suicidas⁶⁵⁻⁶⁸, siendo este hallazgo más consistente cuando se trata de intentos de suicidio impulsivos⁶⁹. En dos trabajos recientes de Mann y cols. se habla incluso del poder predictivo de conductas suicidas que tienen los niveles de 5-HIAA en LCR, en concreto odds ratio de 4,48 para la predicción de suicidio, y se ha propuesto un modelo biológico de predicción de suicidio que incluye los niveles de 5-HIAA en LCR combinados con el test de supresión de dexametasona que obtiene una sensibilidad para los resultados positivos del 37,5%, una especificidad del 88%, y un valor predictivo positivo del 23%⁷⁰.

Los niveles de 5-HIAA en LCR constituirían, por tanto, un endofenotipo para las conductas suicidas que refleja una disfunción serotoninérgica central⁶⁸.

Además, se ha objetivado cómo los niveles de 5-HIAA en LCR se ven afectados por variaciones polimórficas de genes

asociados con los comportamientos suicidas como 5-HTTLPR, TPH2, o MAO-A^{71, 72}.

Siguiendo esta línea de investigación, Zhou y cols. han utilizado los niveles de 5-HIAA en LCR como endofenotipo en conductas suicidas para estudiar el efecto del polimorfismo TPH2. En este trabajo se señala que uno de los haplotipos (212121 *yin*) está presente con mayor frecuencia en los pacientes suicidas pero, al contrario de lo esperado, se asocia a concentraciones más bajas de 5-HIAA en LCR en los controles que en los casos⁷¹.

Neuroimagen

Las modernas técnicas de neuroimagen funcional han constituido un gran avance en la investigación en neuro-

Tabla 5 | Estudios de Neuroimagen funcional, riesgo de suicidio asociado y genética

Neuroimagen funcional	Estudios neuroimagen/suicidio	Estudios neuroimagen/genética
RMNf amígdala	ND	5-HTTLPR [4+]
PET cortex prefrontal	Oquendo et al, 2003	5-HTTLPR [1+]
+ y - indican el número de estudios de asociación positivos o negativos ND= no estudios disponibles		

ciencias y pueden ser fuente de endofenotipos al proporcionar datos cuantificables sobre el metabolismo cerebral.

Si bien existen numerosos trabajos publicados, tanto de asociación entre genética y metabolismo cerebral como entre metabolismo cerebral y comportamientos suicidas, al igual que ocurre en el caso de las pruebas neuropsicológicas, las diferentes técnicas utilizadas en los trabajos publicados hacen difícil establecer una secuencia genética-neuroimagen funcional-conducta suicida en la mayor parte de los casos.

Aún así, y a pesar de que no existen trabajos utilizando las técnicas de neuroimagen a modo de endofenotipos, sí tenemos datos suficientes para señalar endofenotipos candidatos prometedores.

En concreto, el metabolismo de la amígdala cerebral medido a través de Resonancia Magnética Funcional (RMNF) y el metabolismo de la corteza prefrontal medido a través de Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

El metabolismo de la amígdala cerebral medido a través de Resonancia Magnética Funcional (RMNf) ha sido relacionado en diversos trabajos con el gen del transportador de serotonina⁷³⁻⁷⁶, uno de los más estudiados en las conductas suicidas⁷⁷.

En este caso, el metabolismo cerebral medido por RMNF constituiría un endofenotipo para los comportamientos suicidas que refleja una alteración serotoninérgica subyacente.

Los datos a favor de esta línea de investigación proceden del grupo de Hariri y cols., quienes demuestran cómo el alelo S del polimorfismo 5-HTTLPR se asocia a una mayor actividad neuronal de la amígdala (medida por RMNf) ante estímulos amenazantes⁷³⁻⁷⁵. Estos datos han sido replicados posteriormente en un trabajo de la Universidad de Berlín⁷⁶. Recordemos que el alelo S del polimorfismo 5-HTTLPR se asocia con conductas suicidas en pacientes psiquiátricos, especialmente con suicidios violentos⁷⁷.

Si bien estos datos apuntan al metabolismo de la amígdala cerebral medido por RMNF como un buen endofenotipo

candidato, todavía no se han publicado trabajos, utilizando la misma técnica, sobre las posibles alteraciones del metabolismo de la amígdala en pacientes suicidas. Si se ha comprobado cómo los pacientes depresivos suicidas tienen amígdala derecha de mayor volumen (medido por Resonancia Magnética Nuclear estructural) comparados con los depresivos no suicidas, lo cual sugiere una alteración en esta estructura que, a su vez, debería tener un correlato metabólico en las pruebas de neuroimagen funcional⁷⁸.

El metabolismo de la corteza prefrontal medido por PET constituiría, de nuevo, un endofenotipo para los comportamientos suicidas que refleja una alteración serotoninérgica subyacente.

Los datos a favor de esta tesis proceden de un estudio de Oquendo y cols., en el cual se observa cómo un menor metabolismo (medido por PET) en regiones corticales prefrontales (giro frontal superior, cíngulo anterior y giro frontal inferior), se asocia con mayor ideación suicida y mayor letalidad en los intentos de suicidio en pacientes depresivos⁷⁹.

Por otro lado, el metabolismo de la corteza prefrontal también se ha relacionado con el gen del transportador de serotonina, aunque en este caso se habla de un mayor metabolismo (medido por PET) en regiones límbicas (cíngulo anterior, posterior y amígdala) y estructuras corticales (giros fusiformes, corteza prefrontal dorsolateral y temporal superior) en el grupo con homocigosis para el alelo S del polimorfismo 5-HTTLPR. Estas estructuras, además, se asocian con una mayor respuesta a la presencia de estímulos visuales con características emocionales²².

A pesar de que estos resultados son contradictorios, el hecho de tratarse de dos trabajos llevados a cabo por grupos de investigación y en muestras diferentes, no se puede descartar el endofenotipo mencionado ya que los datos de los estudios neuropsicológicos en los pacientes suicidas, también están a favor de una alteración a nivel de estructuras corticales prefrontales^{50-54, 57, 59}, las cuales deberían tener un correlato funcional cuantificable con las técnicas de neuroimagen actuales.

CONCLUSIONES

El concepto de *endofenotipo* aporta ventajas para el estudio de las enfermedades genéticamente complejas, pero no está exento de complicaciones.

La investigación en conductas suicidas a través de endofenotipos presenta importantes problemas metodológicos, tanto en lo referente a la definición del endofenotipo, como en lo concerniente a la heterogeneidad de los instrumentos de medida utilizados, incluso en lo relativo al propio concepto de conducta suicida, cuya definición y nomenclatura está en constante revisión⁸⁰.

Este hecho ha contribuido a que los resultados obtenidos hasta la fecha no han cumplido con las expectativas generadas.

A pesar de los problemas señalados, la utilización de endofenotipos en la investigación del suicidio está aportando resultados prometedores que contribuyen a definir, de forma más precisa, la compleja interacción entre la genética y este tipo de conductas.

Es necesario, por tanto, un mayor volumen de investigación en la búsqueda de endofenotipos para las conductas suicidas, extremando al máximo el rigor metodológico y homogeneizando los instrumentos de medida, de modo que se facilite la comparación y replicación de resultados.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo fue financiado por la National Alliance for Research on Schizophrenia and Affective Disorders (NARSAD), el Ministerio de Salud Español (FIS PI060092 y RD06/0011/0016; Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM; beca Rio-Hortega), la Fundación Conchita Rábago y la Fundación Harriet y Esteban Vicente.

BIBLIOGRAFÍA

- Balazic J, Marusic A. The completed suicide as interplay of genes and environment. *Forensic Sci Int* 2005;147 Suppl:S1-S3.
- 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):839-55.
- Stefulj J, Kubat M, Balija M, Jernej B. TPH gene polymorphism and aging: indication of combined effect on the predisposition to violent suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141(2):139-41.
- Turecki G, Zhu Z, Tzenova J, Lesage A, Seguin M, Tousignant M, et al. TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Mol Psychiatry* 2001;6(1):98-102.
- Roy A, Hu XZ, Janal MN, Goldman D. Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(9):2046-52.
- Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, et al. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicide attempters with a high medical damage. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17(3):230-3.
- Helbecque N, Sparks DL, Hunsaker JC, III, Amouyel P. The serotonin transporter promoter polymorphism and suicide. *Neurosci Lett* 2006;400(1-2):13-5.
- Courtet P, Picot MC, Bellivier F, Torres S, Jollant F, Michelon C, et al. Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiatry* 2004;55(1):46-51.
- Baca-García E, Vaquero C, Diaz-Sastre C, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J, de Leon J. A gender-specific association between the serotonin transporter gene and suicide attempts. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(5):692-5.
- Du L, Faludi G, Palkovits M, Sotonyi P, Bakish D, Hrdina PD. High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. *Neuroreport* 2002;13(9):1195-8.
- Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Pandey SC, Pesold C, et al. Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):419-29.
- Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits M. 5-HT uptake sites and 5-HT2 receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT2 sites in cortex and amygdala. *Brain Res* 1993;614(1-2):37-44.
- Owen F, Cross AJ, Crow TJ, Deakin JF, Ferrier IN, Lofthouse R, et al. Brain 5-HT-2 receptors and suicide. *Lancet* 1983;2(8361):1256.
- Hsiung SC, Adlersberg M, Arango V, Mann JJ, Tamir H, Liu KP. Attenuated 5-HT1A receptor signaling in brains of suicide victims: involvement of adenylyl cyclase, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt and mitogen-activated protein kinase. *J Neurochem* 2003;87(1):182-94.
- Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcusson J. Brain 5-HT1A, 5-HT1D, and 5-HT2 receptors in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1994;35(7):457-63.
- 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.
- Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez MA, Pinto E, Reggers J, Fuchs S, et al. Reduced dopamine function in depressed patients is related to suicidal behavior but not its lethality. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26(7):689-96.
- De L, V, Tharmalingam S, Sicard T, Kennedy JL. Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behavior. *Neurosci Lett* 2005;383(1-2):151-4.
- Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, et al. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet* 2000;10(3):117-24.
- Savitz JB, Cupido CL, Ramesar RS. Trends in suicidology: personality as an endophenotype for molecular genetic investigations. *PLoS Med* 2006;3(5):e107.
- Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999;156(2):181-9.
- Graff-Guerrero A, de la Fuente C, Camarena B, Aguilar A, Fresan A, Apiquian R, et al. Diferencias del metabolismo en estructuras límbicas de acuerdo a la variación alélica del polimorfismo 5HTTLPR del gen al transportador de serotonina: Un estudio piloto con PET. *Salud Mental* 2004;27(1):11-21.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*

- 2003;160(4):636-45.
24. Fawcett J, Busch KA, Jacobs D, Kravitz HM, Fogg L. Suicide: a four-pathway clinical-biochemical model. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:288-301.
 25. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(10):819-28.
 26. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Risk factors and life processes associated with the onset of suicidal behaviour during adolescence and early adulthood. *Psychol Med* 2000;30(1):23-39.
 27. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A, et al. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(8):1433-41.
 28. Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Garcia RE, Blasco H, Braquehais CD, Oquendo MA, et al. Suicide attempts and impulsivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(2):152-6.
 29. Paaver M, Nordquist N, Parik J, Harro M, Oreland L, Harro J. Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in visual information processing. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194(4):545-54.
 30. Volavka J, Bilder R, Nolan K. Catecholamines and Aggression: The Role of COMT and MAO Polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1036:393-8.
 31. Reist C, Mazzanti C, Vu R, Fujimoto K, Goldman D. Interrelationships of intermediate phenotypes for serotonin function, impulsivity, and a 5-HT2A candidate allele: His452Tyr. *Mol Psychiatry* 2004;9(9):871-8.
 32. Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, Rujescu D. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *J Affect Disord* 2006;96(1-2):75-81.
 33. Zouk H, McGirr A, Lebel V, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144(8):996-1002.
 34. Turecki G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(6):398-408.
 35. Roy A. Family history of suicide and neuroticism: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2002;110(1):87-90.
 36. Baud P. Personality traits as intermediary phenotypes in suicidal behavior: genetic issues. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;133(1):34-42.
 37. 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.
 38. Takano A, Arakawa R, Hayashi M, Takahashi H, Ito H, Sahara T. Relationship between neuroticism personality trait and serotonin transporter binding. *Biol Psychiatry* 2007;62(6):588-92.
 39. Munafo MR, Clark TG, Roberts KH, Johnstone EC. Neuroticism mediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. *Neuropsychobiology* 2006;53(1):1-8.
 40. Sen S, Villafuerte S, Nesse R, Stoltenberg SF, Hopcian J, Gleiberman L, et al. Serotonin transporter and GABAA alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism. *Biol Psychiatry* 2004;55(3):244-9.
 41. Hettema JM, An SS, van den Oord EJ, Neale MC, Kendler KS, Chen X. Association study between the serotonin 1A receptor (HTR1A) gene and neuroticism, major depression, and anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007.
 42. Reif A, Lesch KP. Toward a molecular architecture of personality. *Behav Brain Res* 2003;139(1-2):1-20.
 43. Van Gestel S, Van Broeckhoven C. Genetics of personality: are we making progress? *Mol Psychiatry* 2003;8(10):840-52.
 44. Gonda X, Bagdy G. [Relationship between serotonin transporter gene 5HTTLPR polymorphism and the symptoms of neuroticism in a healthy population]. *Psychiatr Hung* 2006;21(5):379-85.
 45. Deary IJ, Battersby S, Whiteman MC, Connor JM, Fowkes FG, Harmar A. Neuroticism and polymorphisms in the serotonin transporter gene. *Psychol Med* 1999;29(3):735-9.
 46. Willis-Owen SA, Turri MG, Munafo MR, Surtees PG, Wainwright NW, Brixey RD, et al. The serotonin transporter length polymorphism, neuroticism, and depression: a comprehensive assessment of association. *Biol Psychiatry* 2005;58(6):451-6.
 47. Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, et al. Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry* 2005;162(2):304-10.
 48. Rogers RD, Tunbridge EM, Bhagwagar Z, Drevets WC, Sahakian BJ, Carter CS. Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):153-162.
 49. Whitaker-Azmitia PM, Molino LJ, Caruso J, Shemer AV. Serotonergic agents restore appropriate decision-making in neonatal rats displaying dopamine D1 receptor-mediated vacillatory behavior. *Eur J Pharmacol* 1990;180(2-3):305-9.
 50. Clark L, Cools R, Robbins TW. The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain Cogn* 2004;55(1):41-53.
 51. Fellows LK. The role of orbitofrontal cortex in decision making: a component process account. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1121:421-30.
 52. Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:31-56.
 53. Frank MJ, Claus ED. Anatomy of a decision: striato-orbitofrontal interactions in reinforcement learning, decision making, and reversal. *Psychol Rev* 2006;113(2):300-26.
 54. Bechara A. The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn* 2004;55(1):30-40.
 55. Roiser JP, Rogers RD, Cook LJ, Sahakian BJ. The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;188(2):213-27.
 56. Jollant F, Buresi C, Guillaume S, Jausseant I, Bellivier F, Leboyer M, et al. The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144(5):615-24.
 57. Raust A, Slama F, Mathieu F, Roy I, Chenu A, Koncke D, et al. Prefrontal cortex dysfunction in patients with suicidal behavior. *Psychol Med* 2007;37(3):411-9.
 58. Keilp JG, Sackeim HA, Brodsky BS, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Neuropsychological dysfunction in depressed suicide attempters. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):735-41.
 59. LeGris J, van Reekum R. The neuropsychological correlates of borderline personality disorder and suicidal behaviour. *Can J Psychiatry* 2006;51(3):131-42.
 60. Lipsky RH, Sparling MB, Ryan LM, Xu K, Salazar AM, Goldman D, et al. Association of COMT Val158Met genotype with executive functioning following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17(4):465-71.
 61. Reuter M, Ott U, Vaitl D, Hennig J. Impaired executive control is associated with a variation in the promoter region of the tryptophan hydroxylase 2 gene. *J Cogn Neurosci* 2007;19(3):401-8.
 62. de Frias CM, Annerbrink K, Westberg L, Eriksson E, Adolfsson R, Nilsson LG. Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *J Cogn Neurosci* 2005; 17(7):1018-1025.

63. Barnett JH, Heron J, Ring SM, Golding J, Goldman D, Xu K, et al. Gender-specific effects of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on cognitive function in children. *Am J Psychiatry* 2007;164(1):142-9.
64. Alfimova MV, Golimbet VE, Gritsenko IK, Lezheiko TV, Abramova LI, Strel'tsova MA, et al. Dopamine system genes interaction and neurocognitive traits in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls from general population. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2006;106(7):57-63.
65. Asberg M, Nordstrom P, Traskman-Bendz L. Cerebrospinal fluid studies in suicide. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 1986;487:243-55.
66. 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(7):609-12.
67. Nordstrom P, Samuelsson M, Asberg M, Traskman-Bendz L, Aberg-Wistedt A, Nordin C, et al. CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav* 1994;24(1):1-9.
68. Lidberg L, Tuck JR, Asberg M, Scalia-Tomba GP, Bertilsson L. Homicide, suicide and CSF 5-HIAA. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71(3):230-6.
69. Cremniter D, Jamain S, Kollenbach K, Alvarez JC, Lecrubier Y, Gilton A, et al. CSF 5-HIAA levels are lower in impulsive as compared to nonimpulsive violent suicide attempters and control subjects. *Biol Psychiatry* 1999;45(12):1572-9.
70. Mann JJ, Currier D, Stanley B, Oquendo MA, Amsel LV, Ellis SP. Can biological tests assist prediction of suicide in mood disorders? *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(4):465-74.
71. Zhou Z, Roy A, Lipsky R, Kuchipudi K, Zhu G, Taubman J, et al. Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(10):1109-18.
72. Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Grichnik K, HelmsMJ et al. Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(3):533-41.
73. Bertolino A, Arciero G, Rubino V, Latorre V, De Candia M, Mazzola V, et al. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5'HTTLPR genotype and personality style. *Biol Psychiatry* 2005;57(12):1517-25.
74. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(2):146-52.
75. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297(5580):400-3.
76. Heinz A, Smolka MN, Braus DF, Wrase J, Beck A, Flor H, et al. Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR): effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation. *Biol Psychiatry* 2007;61(8):1011-4.
77. Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2004;55(10):1023-30.
78. Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda AL, et al. Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2007;12(4):360-6.
79. Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, Campbell C, Keilp J, Brodsky B, et al. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):14-22.
80. Silverman MM, Berman AL, Sanddal ND, O'Carroll PW, Joiner TE. Rebuilding the Tower of Babel: a revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. *Suicide Life Threat Behav* 2007;37(3):248-63.