

Polimorfismos del gen SLC6A4 del transportador SERT en individuos con suicidio consumado

Artículo Original

Polymorphisms of the SLC6A4 gene of the SERT transporter in individuals with completed suicide

Guillén-Rangel, Guadalupe C¹; Contreras-Pérez, Carlos Manuel²; Barrientos-Salcedo, Carolina³

RESUMEN

Introducción. El suicidio se ha relacionado con patologías afectivas diversas, entre ellas la depresión; esta entidad se ha vinculado con polimorfismos de los genes que codifican los transportadores de serotonina y otros neurotransmisores, los cuales pudieran presentarse en individuos con suicidios consumados.

Material y Métodos: Se tomaron muestras de sangre de 9 individuos fallecidos por intento suicida en el Servicio Médico Forense del Instituto Jalisco de Ciencias Forenses; se extrajo DNA por medio del Kit de Promega Wizard Genomic DNA Purification Kit. Para la detección del polimorfismo se realizó la técnica de PCR punto final con primers específicos para SLC6A4 de SERT, para detección de los polimorfismos s/s y l/l.

Resultados: Se incluyeron 9 individuos con edades de 31 a 73 años, 8 del sexo

masculino y 1 del sexo femenino, de origen mexicano y 5 individuos como grupo control, fallecidos por atropellamiento vehicular no suicida. Del grupo de suicidas, en 7 (78%) se observó el polimorfismo l/l que corresponde al producto amplificado de 512 pb y en 2 (22%) el polimorfismo s/s que corresponde al producto amplificado de 468 pb. En el grupo control se amplificó el polimorfismo l/l en 4 individuos (80%) y el s/s en 1 (20%).

Conclusión: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de polimorfismos del gen SLC6A4 en individuos con suicidio consumado en comparación al grupo control. Es posible que la actividad de SERT sea solamente un marcador de la sensibilidad al tratamiento antidepresivo.

Palabras Clave: Muerte violenta, homicidio, suicidio, comunidad rural

Recibido: 13 Septiembre 2017, Aceptado: 10 Octubre 2017, Publicado: 15 Enero 2018

¹ Química Clínica, Máster en Medicina Forense

² Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Veracruzana

Corresponding author: Cuadalupe Concepción Guillén-Rangel, revmforense@uv.mx

SUMMARY

Introduction. Suicide has been related to diverse affective pathologies, including depression; this entity has been linked to polymorphisms of the genes that code for the serotonin transporters and other neurotransmitters, which could occur in individuals with completed suicides.

Material and Methods: Blood samples were taken from 9 individuals who died due to suicide attempt in the Medical Forensic Service of the Jalisco Institute of Forensic Sciences; DNA was extracted by means of the Promega Wizard Genomic DNA Purification Kit. For the detection of the polymorphism the endpoint PCR technique was performed with specific primers for SCL6A4 of SERT, for detection of the s / s and l / l polymorphisms.

Results: We included 9 individuals aged 31 to 73 years, 8 male and 1 female, of Mexican origin and 5 individuals as a control group, who died due to non-suicidal vehicular collision. Of the group of suicides, in 7 (78%) the polymorphism l / l corresponding to the amplified product of 512 bp was observed and in 2 (22%) the s / s polymorphism corresponding to the amplified product of 468 bp. In the control group, the polymorphism l / l was amplified in 4 individuals (80%) and the s / s in 1 (20%).

Conclusion: No statistically significant differences were found between the prevalence of polymorphisms of the SCL6A4 gene in individuals with completed suicide compared to the control group. It is possible that SERT activity is only a marker of sensitivity to antidepressant treatment.

Palabras Clave: Violent death, homicide, suicide, rural community

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso, presente en todos los vertebrados y en muchos invertebrados, es la base anatómica y funcional que permite a los organismos responder a cambios en el medio ambiente llamados estímulos. Los estímulos pueden ser internos y externos. La reacción que ocurre se conoce como respuesta, la cual es un ajuste que trae bienestar al organismo. Las reacciones estímulo-respuesta suelen ser rápidas y son un mecanismo ininterrumpido de mantenimiento de la constancia interna ante los cambios ambientales (Fried, 1990). Todas estas reacciones se acompañan de un fuerte componente afectivo, que muchas veces es determinante, así como de

manifestaciones vegetativas muy variadas. Las observaciones experimentales demuestran que la coordinación de este vasto complejo de componentes somáticos, afectivos y viscerales se realiza por la mediación funcional de las estructuras del sistema límbico (Bustamante, 1996). La actividad de estas estructuras relacionadas con el control emocional soporta y genera no sólo nuestros sentimientos emocionales, sino también un conjunto de respuestas motoras, autonómicas y endocrinas, que probablemente evolucionaron para disponer a la acción y como maneras de señalización social de la intencionalidad (Llinás, 2002; Velasco, 1998).

Se han identificado un grupo de moléculas que cumplen una función

neurotransmisora en el sistema nervioso. Para que una molécula neuroactiva sea considerada como neurotransmisor debe: poseer un mecanismo para su síntesis en las neuronas presinápticas; tener una localización presináptica; tener un mecanismo de liberación; su actividad sináptica debe ser replicable a través de la aplicación exógena de la molécula; y tener un mecanismo efector identificable (receptor) y de determinación de la señal (Toro, 2010).

De sumo interés en la conducta suicida, la serotonina es una sustancia perteneciente a las aminas biógenas que actúa como neurotransmisor y como neuromodulador, juega un papel importante en el humor, ansiedad, sueño y se distribuye por todo el organismo. En el caso de los mamíferos se encuentra en un 95% en el sistema enterocromafín del tracto gastrointestinal y el resto en las plaquetas y neuronas triptaminérgicas del sistema nervioso central y del sistema nervioso entérico. (Gershon, 2004). Se ha demostrado que la 5-HT está involucrada en diferentes funciones, incluyendo el sueño, apetito, temperatura, ansiedad, actividad motora, ritmo biológico, aprendizaje y memoria. Está presente en una gran variedad de zonas del cerebro. La alteración de la actividad serotoninérgica en el SNC, parece estar involucrada en la aparición de diversas patologías neuropsiquiátricas, tales como desordenes afectivos, conductas obsesivo-compulsivas, pánico, depresión y desorden afectivo estacional (Yura et al, 1996).

Tan pronto la serotonina es libertada al espacio sináptico, es recapturada y posteriormente degradada a sus metabolitos inactivos. El transportador de serotonina (SERT), es la proteína de membrana encargada de introducir dentro de la célula la 5-HT, y en consecuencia

reduce la disponibilidad de 5-HT en el medio extracelular. Este transportador, se ha convertido en la principal diana farmacológica para el tratamiento de las patologías psiquiátricas en las que el sistema serotoninérgico se encuentra alterado. Esta es el caso de los antidepresivos tricíclicos, que impiden la recaptación de noradrenalina y serotonina, y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI). Estos inhibidores inhiben la recaptación de serotonina inmediatamente, sin embargo el efecto terapéutico se alcanza después de un tratamiento largo y repetitivo por razones aún desconocidas. (Franzer, 1997).

La regulación de la concentración extracelular de 5-HT se realiza mediante un transportador de alta afinidad, dependiente de Na^+ y energía. Dicho transportador permite internalizar parte de la 5-HT liberada tras el paso de los impulsos eléctricos a través de los axones serotoninérgicos. Por tanto, es el mecanismo más efectivo para regular la accesibilidad de la 5-HT a los receptores pre y postsinápticos, y en definitiva, para controlar la actividad del sistema de neurotransmisión serotoninérgica (Moya, 2013). Al recapturar 5-HT, y así regular la magnitud y alcance de las respuestas al neurotransmisor, SERT participa en el ajuste fino de las sinapsis serotoninérgicas cerebrales, así como en sus acciones periféricas. Interesantemente, la mayor expresión de SERT se encuentra en regiones corticales y límbicas implicadas en comportamiento y estados emocionales (Murphy, 2011).

El gen humano SLC6A4, que codifica SERT, es una región de ~40 Kb, localizado en el cromosoma 17q11.2 y se compone de catorce exones (figura 1). La secuencia de su transcrito predice una

proteína de 630 aminoácidos contiene doce dominios transmembrana (Murphy, 2012). Existen variantes del promotor de SLC6A4: El primer polimorfismo en la región 5' de SLC6A4 fue descrito el año 1996. Los autores denominaron a este polimorfismo como la “región polimórfica asociada al transportador de serotonina (5-HT Transporter-Linked Polymorphic Region, 5-HTTLPR). Los alelos L y S del

5-HTTLPR tienen distintas eficiencias transcripcionales, siendo S comparativamente menos eficaz que L. Cuando los mismos autores descubrieron que el alelo S del 5-HTTLPR está asociado con rasgos de personalidad relacionados a ansiedad y depresión, se produjo así un avance en el área de la genética psiquiátrica (Lesch, 1996).

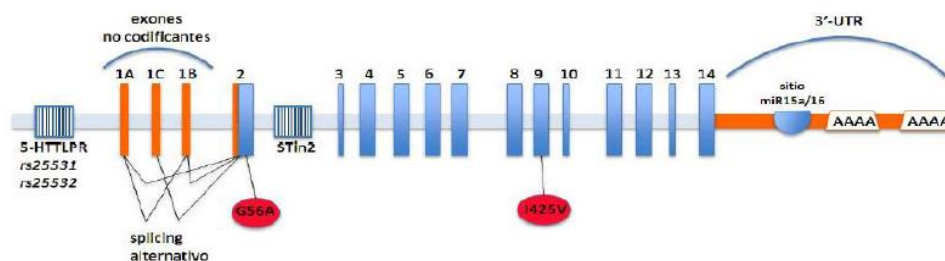


Figura 1. Estructura del gen codificante de SERT (Tomado de Murphy et al, 2012)

El suicidio es el acto autoinfligido para causarse la muerte en forma voluntaria, deliberada, en el que intervienen sucesivamente tres etapas, llamadas en conjunto proceso suicida: el deseo suicida, la idea suicida y el acto suicida en sí (Durkheim, 1982; García, 2002). El suicidio se considera un evento multifactorial en el que participan factores sociales biológicos, individuales y ambientales. La conducta suicida es precedida por algunos factores de riesgo dentro de los que destacan la presencia de enfermedades psiquiátricas, como son desordenes de ansiedad, depresión, abuso de sustancias, trastornos de la personalidad, esquizofrenia y trastornos de pánico (Hernández, 2001; Purselley, 2003). Los trastornos afectivos de ansiedad moderadamente severos, las reacciones transitorias de ajuste, la ansiedad como rasgo de personalidad y las características obsesivas también se consideran como factores de riesgo suicida

(Gutiérrez-García, 2006; Charlier, 2003; Perlis, 2007).

El comportamiento suicida implica algunos procesos neurobiológicos ya identificados. Las alteraciones del sistema de neurotransmisión serotoninérgica (5HT) cumplen un papel relevante en la patogénesis del suicidio. El contenido del principal metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) se encuentra disminuido en el líquido cefalorraquídeo de algunos individuos con intentos violentos de suicidio, aunque también se ha encontrado disfunción de otros sistemas de neurotransmisión, como el dopaminérgico y el noradrenérgico (Weiss, 2010; Isung, 2012).

El trastorno afectivo depresivo está caracterizado por una disregulación emocional y es una de las entidades clínicas que con mayor frecuencia se asocia al suicidio. Por otro lado, los

antidepresivos tienen acciones sobre la actividad neuronal de estas estructuras, además de los núcleos septales laterales. Y, finalmente, la serotonina es uno de los neurotransmisores involucrados en las acciones de los antidepresivos y posiblemente en el suicidio. Pero los resultados no han sido concluyentes, un abordaje indirecto es el conocer polimorfismos del gen SERT en la corteza cerebral de víctimas de suicidio. Asumiendo que se encontrarán diferencias con respecto a la expresión en sangre de individuos que fallecieron por otras causas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar el estudio de identificación de la presencia del polimorfismo de SERT se tomaron muestras de sangre en el Servicio Médico Forense del Instituto Jalisciense de Ciencias Forenses, ubicado en la ciudad de Tlaquepaque, Jalisco. Para la extracción de ADN se siguió el protocolo establecido por el kit de la marca Promega Wizard® Genomic DNA Purification Kit.

Para llevar a cabo la detección del polimorfismo se realizó la técnica de PCR punto final. Los cebadores específicos para SLC6A4 de SERT (GenBank: EU035982.1) fueron diseñados para la amplificación de la secuencia polimórfica de inserción/delección. El tamaño del producto obtenido es de 468 pb para el alelo de delección (s) y de 512 pb para el alelo de inserción (l). El polimorfismo de SERT en el gen SLC6A4, donde la variante más corta (delección) (short/short o s/s) resulta en menor actividad transcripcional y mayor vulnerabilidad a trastornos afectivos. En cambio, la variante más larga (inserción) (long/long o

l/l) en una mayor actividad transcripcional (Heils et al, 1996). La amplificación se realizó bajo las siguientes condiciones: un ciclo de desnaturalización inicial a 95°C por 3 minutos, 35 ciclos de: 1 minuto de desnaturalización a 95°C, 1 minuto de hibridación a 61°C y 1 minuto de extensión a 72°C y 10 minutos de extensión final a 72°C.

Los productos de amplificación de PCR obtenidos se sometieron a electroforesis en un gel de agarosa al 3% a 120 V por 30 minutos. Del volumen total de reacción de 12.5 µl de la PCR se tomaron 5 µl para la corrida, así mismo se cargó un marcador de peso molecular de 1000 pb. Se sometió a tratamiento con bromuro de etidio a 20 mg/ml durante 20 minutos. Los amplificados se observaron en un transiluminador con luz UV.

RESULTADOS

Las muestras utilizadas en este estudio, fueron sido tomadas dentro de un margen de 8 horas después de la muerte, tanto en pacientes como controles, para garantizar la confiabilidad de la prueba, aun así el tubo recolector de la muestra contenga el anticoagulante EDTA los procesos naturales de descomposición del cuerpo pueden alterar la integridad de la muestra, como la presencia de coágulos en esta, así como también esto puede causar fragmentación en el ADN lo que afecta la eficacia de la PCR.

Se incluyeron 9 muestras de sangre de individuos suicidas consumados con edades entre 31 y 73 años, 8 del sexo masculino y 1 del sexo femenino de origen mexicano del estado de Jalisco. Del grupo de suicidas, en 7 (78%) se observó el polimorfismo l/l que corresponde al producto amplificado de 512 pb y en 2

(22%) el polimorfismo s/s que corresponde al producto amplificado de 468 pb (Figura 2).

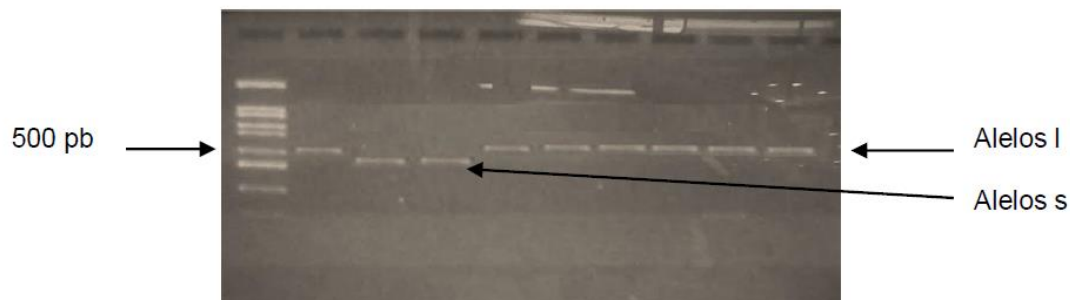


Figura 2. Alelos de muestras de suicidios. Columna 1, marcador de peso molecular; columna 2, 5 – 10, presencia del polimorfismo de insercion (I/I) de 512 pb con mayor transcripcion; columnas 3 y 4, presencia del polimorfismo de delecion (s/s) de 468 pb con transcrpcion disminuida

Como controles se incluyeron 5 muestras de sangre de individuos de etiología de muerte como accidental de causa atropellamiento con edades entre 30 y 74 años, 3 del sexo masculino y 2 del

sexo femenino de origen mexicano del estado del estado de Jalisco. En 4 (80%) de ellos se observó el polimorfismo I/I y 1(20%) el polimorfismo s/s (figura 3).

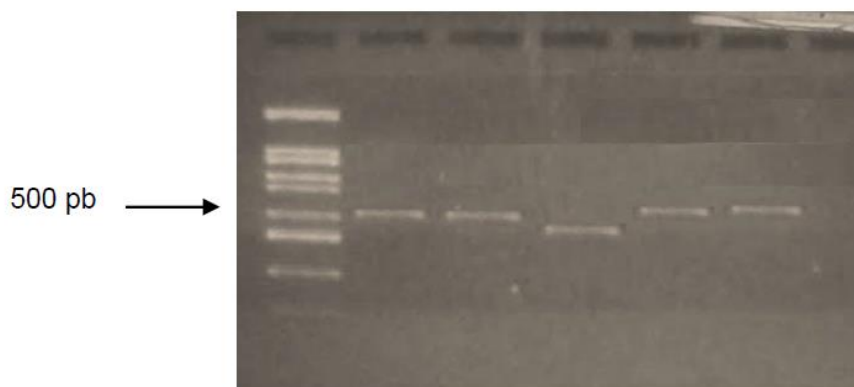


Figura 3. Alelos de muestras de controles. Columna 1, marcador de peso molecular; columnas 2, 3, 5 y 6 presencia del polimrfismo de insercion (I/I); columna 4, presencia del polimorfismo de delecion (s/s).

DISCUSIÓN

Desde hace tiempo se ha demostrado que los tratamientos antidepressivos modifican el funcionamiento del sistema serotoninérgico (Blier, 1987; Contreras, 1993; Contreras, 1994). Por esta razón es que el sistema serotoninérgico ha sido involucrado en la fisiopatología de la depresión. En este sentido es relevante reconsiderar el hecho de que alrededor de un tercio de estos enfermos llegan a desarrollar pensamiento suicida y en no pocas ocasiones lo intentan y llegan a lograrlo. Es por ello que resulta relevante el estudio de este sistema en individuos que sufren depresión y particularmente en las víctimas de suicidio.

Desde luego que existen varias limitaciones en el caso del estudio de la necropsia de víctimas de suicidio. Aunque la identificación de la causa de muerte es evidente, se desconocen muchos otros aspectos. Por ejemplo, resulta relevante y es un factor de confusión al momento de interpretar los resultados, el desconocimiento de la existencia o no de un tratamiento previo y especialmente de la duración del mismo. Lo mismo aplica en la precisión de obtener información acerca de un diagnóstico previo. Estas observaciones siempre impiden llegar a tener una interpretación clara de los resultados.

Una característica fundamental del funcionamiento del sistema nervioso es su plasticidad, entendida como una capacidad de las redes neuronales para realizar ajustes constantes en su función que en algunos casos se pueden relacionar con el desarrollo y manifestaciones de las enfermedades y en otras, la mayoría, en las acciones de los tratamientos

psicofarmacológicos. Para el caso particular del suicidio y en el trabajo realizado, se desconoce si había un diagnóstico previo de depresión o algún otro diagnóstico. En cuyo caso, no es posible identificar si los cambios, de haber alguno, pudiesen ser atribuidos al desarrollo de la enfermedad o bien a algún tratamiento en específico.

Es importante tomar en cuenta que la serotonina no es el único neurotransmisor involucrado en el suicidio. De hecho, existe una asociación entre los niveles altos de glutamato en el líquido cefalorraquídeo con la ideación suicida, en efecto estos niveles disminuyen después del tratamiento farmacológico correcto (Garakani, 2013). Al parecer, ciertas alteraciones epigenéticas en el spindle y el kinetocoro asociado a la llamada proteína-2 son un buen marcador biológico de la conducta suicida, este gen se relaciona con la transactivación del receptor nuclear de glucocorticoides (Kaminsky, 2015), lo que evidentemente va a alterar la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y modificar los patrones de secreción de cortisol lo que a su vez se relaciona con la ideación y conducta suicida (Li, 2013), sin descartar la participación de otros sistemas como el de la prolactina, cuya liberación aumentada en conjunto con el cortisol pueden promover la formación de citosinas, las cuales también han sido relacionadas con la conducta suicida (Pompili, 2013). En las acciones de estos tratamientos participan incluso las propiedades reguladoras del sistema serotoninérgico, sobre el sistema GABA, particularmente en las regiones de la corteza medio frontal (Zhong, 2004). Entonces, los resultados de cualquier estudio también pueden depender de la fase de la enfermedad en la que se realice el estudio y para el presente trabajo en el momento previo y el estado momentáneo

que guardaba la función cerebral en el momento del suicidio. En este sentido es notable que las acciones de la fluoxetina, un antidepresivo prototipo, pueden depender de la edad, lo cual puede explicarse por acciones diferenciales de la fluoxetina sobre la neuroplasticidad, especialmente en la amígdala del lóbulo temporal (Homberg, 2011), aunque puede haber algunas diferencias en la expresión de los síntomas de la depresión y la sensibilidad a los tratamientos antidepresivos, determinadas genéticamente, especialmente cuando se trata de modelos de depresión que aparece en las etapas tardías de la vida, al menos experimentalmente (Perez-Caceres, 2013). Este dato cobra interés debido a la alta tasa de suicidios que ocurre en ancianos.

En años recientes, se han realizado estudios en los que la hipótesis de la prueba fue si los polimorfismos en el gen de SERT se asocian con el suicidio. Algunos estudios no han demostrado ninguna relación entre el comportamiento suicida y el genotipo SERT. Ohara et al en 1998 y Geijer et al en 2000 estudiaron la relación del genotipo con pacientes deprimidos y con diferentes formas del polimorfismo (l/s, forma heterocigota del gen) no encontrando diferencias significativas entre los pacientes y los controles, concluyendo que la presencia del polimorfismo no condiciona los desórdenes afectivos. En 1999 Du y colaboradores realizaron un estudio que demostró una mayor frecuencia de alelo l en víctimas de suicidio deprimidas comparado con los controles no suicidas. En 2015, Yi-Wei Yeh y colaboradores, por medio de un estudio de tomografía de emisión de positrones, confirmo la reducción de SERT en pacientes deprimidos con intentos suicidas en comparación con pacientes deprimidos sin

intentos previos, lo que relaciona con la fisiopatología del comportamiento suicida.

Más recientemente y mediante técnicas de tomografía por emisión de positrones, asociada a radioligandos se ha establecido que las regiones ricas en SERT, son las mismas en que van a actuar los tratamientos antidepresivos, como el cíngulo, la amígdala y los núcleos del rafe. Esta ocupación se relaciona con el contenido de los antidepresivos en plasma, lo cual parece tener relación con la sensibilidad y eficacia de los tratamientos antidepresivos, toda vez que el primer paso en las acciones de los antidepresivos es establecer un bloqueo del SERT (Baldinger, 2014). Existe entonces la posibilidad de que deficiencias en la neurotransmisión de serotonina sean subyacentes solo al proceso depresivo. Así ha sido demostrado mediante el empleo de la tomografía por emisión de positrones y marcadores específicos, la función del receptor 5-HT1A está disminuida en pacientes con depresión mayor, alrededor del 26% en la corteza mesiotemporal y en casi la mitad (43%) en los núcleos del rafe (Drevets, 2007). Aunque, la administración neonatal de un tricíclico, la clorimipramina, produce conductas sugerentes de desesperanza en la etapa adulta, ocurren fenómenos plásticos, por ejemplo en paralelo a una regulación hacia abajo del RNA mensajero en los autoreceptores 5-HT1A, se incrementa la expresión de los receptores 5-HT1A post-sinápticos (Limon, 2014). En consistencia, en víctimas de suicidio, se ha encontrado una reducción del número de receptores somatodendríticos y receptores 5-HT1A post-sinápticos, estas observaciones han sido replicadas en estudios de tomografía por emisión de positrones, los cuales añaden el dato de que ocurre una reducción del ligado de la capacidad de ligado del receptor 5-HT1A en áreas específicas del

núcleo dorsal del rafe, la corteza medial prefrontal (mPFC), la amígdala y el hipocampo, estructuras relacionadas con el control de la conducta emocional. Por ello existe la posibilidad de que algún mecanismo relacionado con los episodios de depresión mayor y otras alteraciones relacionadas con el estrés sean disfunciones en el receptor 5-HT_{1A} (Savitz, 2009). Estos efectos que se encuentran con los tratamientos farmacológicos, también son observados con otras técnicas, como el electrochoque (Lanzenberger, 2013). Lo relevante del caso es que tanto en la depresión como en las acciones de los tratamientos antidepresivos, la norma son los procesos plásticos.

En el presente estudio, en ambos grupos experimentales se encontró el polimorfismo I/I, lo cual es relevante dado que la captación de serotonina es aproximadamente dos veces mayor en las células que contienen la forma I/I que en la forma s/s (Lesch, 1998), pero no hubo diferencia entre los grupos. La relevancia de estudiar polimorfismos radica en que la existencia de estas peculiaridades, puede explicar diferencia en las respuestas asociadas al estrés prologado o conductas afiliativas, como el cortisol (Berger, 2016), el cual está regulado por la acción del receptor 5-HT_{2C}, el cual se localiza en las neuronas liberadoras de corticotrofina en el hipotálamo (Way, 2016). Más aún, el riesgo de hipersecreción de cortisol y otras formas de psicopatología relacionadas con el estrés aumentan con el genotipo en que ocurren variaciones en el genotipo del transportador de serotonina (Sorenson, 2013). En el presente estudio, un caso de suicidio consumado, que presentó el polimorfismo corto SLC6A4 del gen SERT, tuvo múltiples intentos previos de suicidio; aún no se puede descartar la posibilidad de una relación con la

presencia del polimorfismo del gen corto (s/s) y el suicidio.

De hecho, en aquellos casos más cercanos al suicidio, como en la depresión resistente al tratamiento, al parecer, está comprometida la neuroplasticidad del sistema serotoninérgico, posiblemente por un exceso en la secreción de glutamato, serotonina, noradrenalina e histamina, lo cual puede ocasionar un efecto inhibitorio sobre la liberación de serotonina. Un aspecto relevante que puede agravar este esquema es la presencia del brazo corto del gen del transportador de serotonina (Coplan, 2014), lo que explicaría la resistencia al tratamiento y el muy posible agravamiento de la ideación suicida.

Sin embargo estos datos parecen apuntar hacia que la eficiencia del gen transportador de serotonina se relaciona más bien con la posible eficacia de algún tratamiento farmacológico antidepresivo, más que constituir una característica del sujeto que va a desarrollar conducta suicida.

REFERENCIAS

1. Ali, S. O., et al. (2000). A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 13(1): 20-8.
2. Baldinger, P., Kranz, G. S., Haeusler, D., Savli, M., Spies, M., Philippe, C., . . . Kasper, S. (2014). Regional differences in SERT occupancy after acute and prolonged SSRI intake investigated by brain PET. *Neuroimage*, 88, 252-262. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.10.002

3. Berecek, B. M., Brody, M. J. (1982). Evidence for a neurotransmitter role for epinephrine derived from the adrenal medulla. *Am J Physiol* 242 (4): H593-H601.
4. Berger, J., Heinrichs, M., von Dawans, B., Way, B. M., & Chen, F. S. (2016). Cortisol modulates men's affiliative responses to acute social stress. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 1-9. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.09.004
5. Blier, P., & de Montigny, C. (1987a). Antidepressant monoamine oxidase inhibitors enhance serotonin but not norepinephrine neurotransmission. *Psychopharmacol Ser*, 3, 127-134.
6. Blier, P., & de Montigny, C. (1987b). Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT_{1A} agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse*, 1(5), 470-480. doi:10.1002/syn.890010511
7. Blier, P., de Montigny, C., & Chaput, Y. (1987). Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 7(6 Suppl), 24S-35S.
8. Borges, G., Medina-Mora, M. E., Orozco, R., Ouéda, C., Villatoro, J., Fleiz, C. (2009). Distribución y determinantes sociodemográficos de la conducta suicida en México. *Salud Ment*. 32: 413-425.
9. Bustamante, B. Jairo. (1996). *Neuroanatomía funcional* (2ª ed.). Bogotá: Librería medica Celsus.
10. Carlson, N. R. (2009). *Fisiología de la conducta*. Octava edición. Pearson Addison Wesley.
11. Charlier, C., Broly, F., Lhermitte, M., et al. (2003). Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit*. 25:738-742.
12. Chávez-León, E., Ontiveros-Uribe, M. P., Serrano-Gómez, C. (2008). Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT) *Salud Ment*; 31(4) :307-319
13. Contreras, C. M., Marvan, M. L., & Munoz-Mendez, A. (1993). Clomipramine increases the responsiveness of raphe-cortical neurons in the rat. *Neuropsychobiology*, 27(4), 199-203. doi:118981
14. Contreras, C. M., Sanchez Estrada, G., Molina Hernandez, M., & Marvan, M. L. (1994). Electroconvulsive shock decreases excitatory responses to serotonin in the caudate nucleus of the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 18(1), 193-199.
15. Coplan, J. D., Gopinath, S., Abdallah, C. G., & Berry, B. R. (2014). A neurobiological hypothesis of treatment-resistant depression - mechanisms for selective serotonin reuptake inhibitor non-efficacy. *Front Behav Neurosci*, 8, 189. doi:10.3389/fnbeh.2014.00189
16. Drevets, W. C., Thase, M. E., Moses-Kolko, E. L., Price, J., Frank, E., Kupfer, D. J., & Mathis, C. (2007). Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol*, 34(7), 865-877. doi:10.1016/j.nucmedbio.2007.06.008
17. Durkheim, E. (1982). *El suicidio*. Madrid: Akal Universitaria, 5-6.

18. Frazer, A. (1997). Pharmacology of antidepressants. J. Clin. Psychopharmacol. 17(suppl.1): 2S-18S.
19. Garakani, A., Martinez, J. M., Yehuda, R., & Gorman, J. M. (2013). Cerebrospinal fluid levels of glutamate and corticotropin releasing hormone in major depression before and after treatment. J Affect Disord, 146(2), 262-265. doi:10.1016/j.jad.2012.06.037
20. García de Jalon-Aramayo, E., Peralta, V. (2002). Suicidio y riesgo de suicidio. Anales Sis, San Navarra. Vol 25.
21. Gartner, L. P, Hiatt, J. L. (1997). Histología, texto y atlas. McGraw Hill Interamericana.
22. González-Garrido, A. A., Ramos-Loyo, J. (2006). La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta. México. Ed. El manual moderno; UNAM, Facultad de psicología.
23. Grunebaum, M. F., et al. (2004). Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. J Clin Psychiatry. 65(11):1456-1462.
24. Gutierrez-Garcia, A. G., Contreras, C. M. (2006). El suicidio, conceptos actuales. Salud Mental, Vol. 29, No. 5, septiembre-octubre.
25. Gutiérrez-García, A. G., Contreras, C. M. (2008). El suicidio y algunos de sus correlatos neurobiológicos. Salud Mental. 31: 321-330.
26. Hansen, R. A., et al. (2005). Treatment of major depressive disorder. Ann Intern Med; 143:415-426.
27. Healy, D. (2009). The Antidepressant Era, Paperback Edition, Harvard University Press.
28. Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D., et al. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. Journal of neurochemistry. Jun; 66(6):2621/4.
29. Hernández-Palazuelos, G. (2011). Conductas suicidas. Hipoc Rev Med Vol 2 Núm 27-2 Oct-Dic.
30. Holmans, P., et al. (2007). Genetics of early-onset major depression (GenRED): Final genome scan report. Am J Psychiatry; 64:248-258.
31. Homberg, J. R., Olivier, J. D., Blom, T., Arentsen, T., van Brunschot, C., Schipper, P., . . . Reneman, L. (2011). Fluoxetine exerts age-dependent effects on behavior and amygdala neuroplasticity in the rat. PLoS One, 6(1), e16646. doi:10.1371/journal.pone.0016646
32. Isung, J., et al. (2012). Low vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in cerebrospinal fluid of suicide attempters. Transl Psychiatry; 2:e196.
33. Kaminsky, Z., Wilcox, H. C., Eaton, W. W., Van Eck, K., Kilaru, V., Jovanovic, T., . . . Smith, A. K. (2015). Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. Transl Psychiatry, 5, e627. doi:10.1038/tp.2015.105
34. Kendler, K. S., et al. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. Am J Psychiatry; 163:109-114.

35. Kosfeld, M., et al. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435:673-676.
36. Krishnan, K. R. R., et al. (1991). Hippocampal abnormalities in depression. *J Neuropsychiatry*; 3: 387
37. Lanzenberger, R., Baldinger, P., Hahn, A., Ungersboeck, J., Mitterhauser, M., Winkler, D., . . . Frey, R. (2013). Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Mol Psychiatry*, 18(1), 93-100. doi:10.1038/mp.2012.93
38. Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., et al. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. Nov 29. 274(5292):1527-31.
39. Li, H., Gao, Z., Wu, Q., Huang, P., Lin, C., & Chen, G. (2013). Relationship of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis function and suicidal behavior in patients with depression. *Shanghai Arch Psychiatry*, 25(1), 32-39. doi:10.3969/j.issn.1002-0829.2013.01.007
40. Limon-Morales, O., Soria-Fregozo, C., Arteaga-Silva, M., Vazquez-Palacios, G., & Bonilla-Jaime, H. (2014). Altered expression of 5-HT1A receptors in adult rats induced by neonatal treatment with clomipramine. *Physiol Behav*, 124, 37-44. doi:10.1016/j.physbeh.2013.10.026
41. Llinás, R. R. (2002). El cerebro y el mito del yo. El papel de las neuronas en el pensamiento y el comportamiento humanos. Bogotá: Editorial Norma S. A.
42. Mann, J. J., Kapur, S. (1991). The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 48:1027-1033.
43. Moya, P. R. (2013). El transportador de serotonina: variantes genéticas y trastornos neuropsiquiátricos. *Rev. Farmacol. Chile*. 6(3): 19.
44. Murphy, D. L., Lesch, K. P. (2008). Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nature reviews Neuroscience*. Feb; 9(2):85-96.
45. Murphy, D. L., Moya, P. R., Wendland, J. R., Timpano, K. R. (2012). Genetic contributions to obsessive-compulsive disorder (OCD) and OCD-related disorders In: Nurnberger J, Berrettini W, editors. *Principles of Psychiatric Genetics*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. p. 121-33.
46. Nemeroff, C. B., et al. (2007). Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 64:466-472.
47. Nutt, D. J. (2003). Death and dependence: current controversies over the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol*, 17:355-364.
48. Perez-Caceres, D., Ciudad-Roberts, A., Rodrigo, M. T., Pubill, D., Camins, A., Camarasa, J., . . . Pallas, M. (2013). Depression-like behavior is dependent on age in male SAMP8 mice. *Biogerontology*, 14(2), 165-176. doi:10.1007/s10522-013-9420-0
49. Perlis, R. H., et al. (2007). Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and

- polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study. Arch Gen Psychiatry, 64:689-697.
50. Pompili, M., Serafini, G., Palermo, M., Seretti, M. E., Stefani, H., Angeletti, G., . . . Girardi, P. (2013). Hypothalamic pituitary adrenal axis and prolactin abnormalities in suicidal behavior. CNS Neurol Disord Drug Targets, 12(7), 954-970.
51. Rodríguez-Hernández, C., et al. (2013). Avances en la etiología genética de la depresión. Psiquis (México), May-Jun, Vol 22, Num 3:75-81
52. Savitz, J., Lucki, I., & Drevets, W. C. (2009). 5-HT (1A) receptor function in major depressive disorder. Prog Neurobiol, 88(1), 17-31. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.01.009
53. Schillani, G., Goljevscek, S., Carlino, D., De Vanna, M., Aguglia, E., Giraldi, T. (2009). Repeated suicidal behaviour: Stressful life events and 5-HTTLPR genetic polymorphism. Int J Psychiatry Clin Pract, 13(3): 229-32.
54. Sorenson, A. N., Sullivan, E. C., Mendoza, S. P., Capitanio, J. P., & Higley, J. D. (2013). Serotonin transporter genotype modulates HPA axis output during stress: effect of stress, dexamethasone test and ACTH challenge. Transl Dev Psychiatry, 1, 21130. doi:10.3402/tdp.v1i0.21130
55. Toro, G. J., Yepes, S. M., Palacios, E. (2010). Neurología (2 ed.). Bogotá: Manual Moderno Ltda
56. Velázquez, P. L., et al. (2009). Farmacología Básica y Clínica (18 ed.). Madrid: Medica Panamericana.
57. Way, B. M., Brown, K. W., Quaglia, J., McCain, N., & Taylor, S. E. (2016). Nonsynonymous HTR2C polymorphism predicts cortisol response to psychosocial stress II: Evidence from two samples. Psychoneuroendocrinology, 70, 142-151. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.04.022
58. Weiss, N., et al. (2010). IL8 and CXCL13 are potent chemokines for the recruitment of human neural precursor cells across brain endothelial cells. J Neuroimmunol, 223:131–134.
59. Yi-Wei, Y., et al (2015). Incongruent Reduction of Serotonin Transporter Associated with Suicide Attempts in Patients with Major Depressive Disorder: A Positron Emission Tomography Study with 4-[18F]-ADAM. International Journal of Neuropsychopharmacology, 1–9.
60. Yura, A., et al. (1996). Possible involvement of calmodulin-dependent kinases in Ca (2+)-dependent enhancement of [3H] 5-hydroxytryptamine uptake in rat cortex, Brain Res, 738(1): 96-102.
61. Zhong, P., & Yan, Z. (2004). Chronic antidepressant treatment alters serotonergic regulation of GABA transmission in prefrontal cortical pyramidal neurons. Neuroscience, 129(1), 65-73. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.06.072

