

Asociación entre el polimorfismo A-1438G del gen del receptor de serotonina 2A (5-HT2A) e impulsividad del comportamiento suicida

BEGOÑA PAREDES¹, PILAR ALEJANDRA SÁIZ², M.^a PAZ GARCÍA-PORTILLA², BLANCA MORALES³, MERCEDES PAJÍN¹, IGNACIO FERNÁNDEZ¹, IVÁN GARCÍA¹, VICTORIA ÁLVAREZ³, ELIECER COTO³, MARÍA TERESA BASCARÁN², MANUEL BOUSOÑO², JULIO BOBES²

¹Servicio de Urgencias, Hospital San Agustín, Avilés, España. ²Área de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, España. ³Laboratorio de Genética Molecular, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España.

CORRESPONDENCIA:

Begoña Paredes
Servicio de Urgencias
Hospital San Agustín
Camino de Heros 4
33400 Avilés, España
E-mail: frank@uniovi.es

FECHA DE RECEPCIÓN:

12-7-2007

FECHA DE ACEPTACIÓN:

24-10-2007

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

Objetivos: Investigar la posible asociación entre cuatro polimorfismos serotoninérgicos (A-1438G (rs6311) y T102C (rs6313) del gen del receptor 5-HT2A y STin2 VNTR y 5-HTTLPR del gen SLC6A4) e impulsividad de la tentativa suicida (TS).

Método: 180 pacientes (Asturias – Norte de España) que habían realizado una tentativa suicida fueron evaluados utilizando la *Suicidal Intent Scale* (SIS) y, posteriormente, genotipados utilizando métodos estándar. Las TS fueron divididas en dos subgrupos: impulsivas (puntuaciones inferiores a 6 puntos) o no impulsivas (6 o más puntos), utilizando la subescala de planificación suicida de la SIS.

Resultados: Edad media (SD) de la muestra total = 35,6 (12,5) años; mujeres: 63,3%. La mayoría de los pacientes (95,6%) tenían al menos un diagnóstico psiquiátrico. Los diagnósticos más prevalentes fueron: trastornos afectivos (36,7%), esquizofrenia y otras psicosis (18,3%), trastornos de ansiedad (12,2%) y trastornos de la personalidad (11,1%). En un 49,4% se constató la existencia de TS previas. Un 64,4% de las TS fueron de tipo impulsivo. Los polimorfismos A-1438G y T102C estaban en completo desequilibrio de ligamiento en nuestra población. El genotipo -1438GG y el alelo -1438G fueron más prevalentes entre los pacientes que realizaron TS impulsivas [34,5% vs 14,1%, χ^2 (2) = 11,5, p corregida = 0,012; 0,59 vs 0,41; χ^2 (1) = 11,2, p corregida = 0,004, OR = 2,11 (1,36-3,27), respectivamente]. No se encontraron diferencias en las distribuciones genotípicas o alélicas de los polimorfismos del gen SLC6A4.

Conclusiones: Variaciones polimórficas del gen 5-HT2A podrían predisponer hacia la realización de TS de tipo impulsivo. [Emergencias 2008;20:93-100]

Palabras clave: Asociación genética. Comportamiento suicida. Polimorfismos 5-HT2A. Polimorfismos SLC6A4.

Introducción

Los comportamientos suicidas son uno de los principales problemas de salud pública de todos los países. La magnitud de este problema queda bien reflejada en las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, que ponen de manifiesto que el suicidio es el responsable del 2% de las muertes en todo el mundo.

Múltiples líneas de investigación sugieren que existe una transmisión familiar de los comportamientos suicidas y que esta heredabilidad no se

explica únicamente por la transmisión de los trastornos psiquiátricos más frecuentemente asociados a los comportamientos suicidas^{2,3}.

Durante los últimos años diversos estudios de genética molecular sugieren que el sistema serotoninérgico podría estar implicado en la patogénesis de los comportamientos suicidas, de la impulsividad y de la agresividad⁴⁻⁶, y existen numerosos estudios que ponen de manifiesto una asociación entre determinadas variantes polimórficas de los genes de la triptófano hidroxilasa (TPH) (enzima limitante de la síntesis de serotonina), del trans-

portador de serotonina (5-HTT, SERT o SLC6A4) y del receptor de serotonina 2A (5-HT2A) con los comportamientos suicidas y la impulsividad^{5,7,8}.

Cuando se habla de impulsividad en relación a los comportamientos suicidas, puede hacerse desde dos vertientes: la del individuo (característica) y la de la tentativa suicida (TS) (estado). En el primer caso, estaríamos haciendo referencia a una característica de la personalidad de los individuos y, podríamos definirla como una predisposición a reacciones rápidas, no planificadas, a estímulos externos o internos, sin consideración de las consecuencias negativas de esas reacciones para el individuo impulsivo o para los demás⁹. Por otra parte, puede hablarse de impulsividad de la TS para hacer referencia a la ausencia/presencia de planificación de dicha TS. Dicho de otro modo, una TS puede ser impulsiva o no, y el individuo suicida puede tener características impulsivas o no. De modo que, existen estudios que demuestran que la impulsividad del individuo no es un buen factor pronóstico de la impulsividad de la TS¹⁰. Cabe señalar que el presente estudio se centra exclusivamente en la medición de la impulsividad de la TS.

El SLC6A4 es una proteína clave en la regulación de la neurotransmisión serotoninérgica, al ser el responsable de la recaptación sináptica de la serotonina (5-HT) y el lugar de acción de numerosos antidepresivos. El gen del SLC6A4 se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.1-12). En dicho gen se han descrito dos variantes polimórficas de interés. La primera de ellas (5-HTTLPR) se localiza en el extremo 5' de la región promotora del exón 1A, y consiste en la inserción / deleción (I/D) de 44 pares de bases, dando lugar a dos posibles alelos "S" (deleción) y "L" (inserción). Este polimorfismo afecta a la funcionalidad del SLC6A4, y se ha demostrado que la variante "corta" (S) se asocia a una disminución en el grado de transcripción del gen del SLC6A4 y a un menor número de lugares de captación¹¹. La segunda variante polimórfica consiste en la presencia de un número variable de repeticiones (9, 10 ó 12 repeticiones) de 17 pares de bases (STin2 VNTR) que se localiza en el intrón 2. Estudios previos sugieren que las variantes cortas de este polimorfismo disminuyen la transcripción del gen SLC6A4 y la concentración y funcionalidad de la proteína^{12,13}.

El receptor 5-HT2A se localiza predominantemente en neuronas postsinápticas de la corteza cerebral. El gen de dicho receptor se localiza en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14.1-14.2). En dicho gen se han descrito dos polimorfismos muy frecuentes, el A-1438G (rs6311) y el T102C (rs6313). Hallazgos recientes sugieren que el poli-

morfismo A-1438G podría tener efectos funcionales sobre la expresión de dicho receptor en el cerebro¹⁴.

A pesar de que los polimorfismos mencionados con anterioridad han sido extensamente estudiados en relación con los comportamientos suicidas, su papel en la impulsividad de dicho comportamiento aún no ha sido determinado. El objetivo del presente trabajo es investigar la posible asociación entre 4 polimorfismos serotoninérgicos (A-1438G y T102C del gen 5-HT2A y 5-HTTLPR y STin2 VNTR del gen SLC6A4) y la impulsividad de las tentativas suicidas.

Método

Pacientes

Se han incluido un total de 180 pacientes que acudieron de forma consecutiva al Servicio de Urgencias del Hospital San Agustín (Avilés-Asturias) tras realizar una tentativa de suicidio (TS) según la definición propuesta por la OMS¹⁵. Los pacientes que rechazaron participar en el estudio tenían similares características de edad y sexo que los incluidos en el mismo. Todos los pacientes fueron evaluados en el propio Servicio de Urgencias, dentro de las primeras 24 horas tras la realización de la TS por Médicos Especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria previamente entrenados y estandarizados en la utilización de las herramientas psicométricas utilizadas.

La impulsividad del intento suicida se evaluó utilizando la subescala de planificación¹⁶ de la *Suicidal Intent Scale* (SIS)¹⁷. Tradicionalmente, la impulsividad de la TS suele medirse teniendo en cuenta dos ítems específicos de la (SIS) (ítem 6 = preparación activa para el intento e ítem 15 = grado de premeditación)¹⁸⁻²⁰. No obstante, dado que un factor que se apoya en dos ítems podría proporcionar una definición de la impulsividad de la TS un poco limitada, hemos preferido utilizar la definición de impulsividad de la TS dada por Díaz et al¹⁶ que se basa en las puntuaciones obtenidas en 8 ítems de la SIS, ya que consideramos que es una medida más completa de la impulsividad de la TS y guarda una marcada correlación con la tradicional medida a partir de dos ítems (Rho de Spearman = 0,72; $p < 0,001$)¹⁰. La presencia o no de diagnósticos psiquiátricos se determinó utilizando la *Mini-International Neuropsychiatric Interview-MINI* (criterios DSM-IV)²¹ y la historia clínica completa de los pacientes. En los casos de discordancia entre los diagnósticos establecidos a través de la MINI e historia clínica se recurrió a un equipo de consenso compuesto por Médicos Es-

pecialistas en Psiquiatría que tras revisión de ambas fuentes establecieron un diagnóstico final consensuado utilizando criterios DSM-IV. La letalidad de la TS fue evaluada mediante la *Medical Damage Rating Scale* (MDS)²². Una puntuación en la MDS ≥ 4 fue considerada como elevada letalidad. Por último, la violencia de la TS fue establecida utilizando la clasificación de Apter y Wasserman²³, que diferencia los métodos suicidas entre violentos (o activos), donde se incluirían métodos tales como ahorcamiento, estrangulación o sofocación, salto al vacío, arrojarse o tenderse ante un objeto en movimiento, la sumersión, arma de fuego, etc y no violentos (o pasivos) que incluirían métodos como sobredosis, envenenamiento o gas.

Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los pacientes incluidos en el estudio y en todo momento se tuvieron presentes todos los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica. De igual modo, el estudio ha sido sometido para su aprobación al Comité de Ética e Investigación Clínica Regional.

Genotipación

Se obtuvo ADN genómico de todos los sujetos a partir de leucocitos polimorfonucleares de una muestra de 10 ml de sangre periférica utilizando etilendiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante y siguiendo el método de Miller et al²⁴. Los diferentes polimorfismos fueron identificados de acuerdo con métodos previamente publicados²⁵.

Análisis estadístico

El cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg se realizó utilizando el test de χ^2 . Las TS fueron dividi-

das en dos subgrupos: impulsivas y no impulsivas de acuerdo con la definición de tentativa suicida planificada propuesta por Díaz et al¹⁶ utilizando la SIS. De acuerdo con dichos autores, se ha utilizado una puntuación de 6 en la subescala de planificación para clasificar las tentativas como impulsivas (puntuaciones inferiores a 6 puntos) o no impulsivas (6 o más puntos en dicha subescala). Las posibles diferencias genotípicas y alélicas entre ambos subgrupos se evaluaron mediante el test χ^2 . De igual modo, se calcularon las diferentes odds ratio (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Para los análisis estadísticos descritos con anterioridad se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 14.0). Finalmente, se utilizó el *Gene-counting Program*²⁶ para calcular el desequilibrio de ligamiento entre todos los pares de marcadores, así como, para comparar las frecuencias haplotípicas en pacientes y controles y determinar posibles diferencias utilizando el *likelihood ratio test* (LRT). Para el control de comparaciones múltiples se aplicó un coeficiente de corrección de Bonferroni de 4 (4 marcadores genéticos incluidos en el estudio) a todos los valores p reportados.

Resultados

El 64,4% (n = 116) de los integrantes de la muestra realizó TS de tipo impulsivo (< 6 puntos en la subescala de planificación de la SIS), mientras que el 35,6% restante (n = 64) realizó TS no-impulsivas (≥ 6 puntos en la subescala de planificación de la SIS). En las Tablas 1 y 2 se muestran, respectivamente, las principales características so-

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra total y de ambos subgrupos de tentativas suicidas (impulsivas y no impulsivas)

Característica	Total (n = 180)	TS impulsivas (n = 116)	TS no impulsivas (n = 64)	χ^2 (gl)	p
Edad [Media (SD)]	35,6 (12,5)	35,15 (13,5)	36,22 (10,6)	-0,55 (178)*	0,583
Sexo [n (%)]					
Hombres	66 (36,7)	39 (33,6)	28 (43,8)	1,81 (1)	0,178
Mujeres	114 (63,3)	77 (66,4)	36 (56,3)		
Distribución racial [n (%)]					
Españoles de origen caucásico	173 (96,1)	112 (96,6)	61 (95,3)	0,17 (1)	0,681
Hispanos	7 (3,9)	6 (3,4)	3 (4,7)		
Estado civil [n (%)]					
Solteros	80 (44,4)	53 (45,7)	27 (42,2)	0,92 (3)	0,820
Casados/Vida en pareja	69 (38,3)	45 (38,8)	24 (37,5)		
Separados/Divorciados	25 (13,9)	14 (12,1)	11 (17,2)		
Viudos	6 (3,3)	4 (3,4)	2 (3,1)		
Nivel educativo [n (%)]					
Primarios	89 (49,4)	56 (48,3)	33 (51,6)	2,33 (2)	0,312
Secundarios	75 (41,7)	52 (44,8)	23 (35,9)		
Superiores	16 (8,9)	8 (6,9)	8 (12,5)		
Actividad laboral [n (%)]					
Empleado	112 (62,2)	68 (58,6)	44 (68,8)	2,06 (2)	0,358
Desempleado	34 (18,9)	25 (21,6)	9 (14,1)		
Jubilado	34 (18,9)	23 (19,8)	11 (17,2)		

*Prueba t de Student-Fisher para grupos independientes. SD: desviación estándar; TS: tentativa suicida; gl: grados de libertad.

Tabla 2. Características clínicas de la muestra total y de ambos subgrupos de tentativas suicidas (impulsivas y no impulsivas)

Característica	Total (n = 180)	TS impulsivas (n = 116)	TS no impulsivas (n = 64)	χ^2 (gl)	p
Diagnóstico psiquiátrico (criterios DSM-IV) [n (%)]	172 (95,6)	110 (94,8)	62 (96,9)	0,41 (1)	0,523
Dependencia alcohol/drogas	6 (3,3)	3 (2,7)	3 (4,8)	3,32 (6)	0,767
Esquizofrenia y otras psicosis	33 (18,3)	24 (21,8)	9 (14,5)		
Trastornos afectivos	66 (36,7)	43 (39,1)	23 (37,1)		
Trastornos de ansiedad	22 (12,2)	15 (13,6)	7 (11,3)		
Trastornos de adaptación	19 (10,6)	11 (10,0)	8 (12,9)		
Trastornos del comportamiento alimentario	6 (3,3)	3 (2,7)	3 (4,8)		
Trastornos de la personalidad	20 (11,1)	11 (10,0)	9 (14,5)		
TS no violentas (sobredosis, envenenamiento, gas) [n (%)]	154 (85,6)	104 (89,7)	50 (78,1)	4,44 (1)	0,035
TS previas [n (%)]	89 (49,4)	56 (48,3)	33 (51,6)	0,18 (1)	0,673

DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales –DSM– IV. TS: tentativa suicida; gl: grados de libertad.

ciodemográficas y clínicas, tanto de la muestra total, como de ambos subgrupos. Como puede observarse en la Tabla 1 ambos grupos de TS (impulsivas y no impulsivas) eran similares en cuanto a la edad media [TS impulsivas: 35,15 (13,5); TS no impulsivas: 36,22 (10,6); $t = -0,55$; $gl = 178$; $p = 0,583$] y el sexo [TS impulsivas: varones = 39 (33,6%); TS no impulsivas: varones = 29 (43,8%); $\chi^2 = 1,81$; $gl = 1$; $p = 0,178$]. Tampoco se obtuvieron, entre ambos grupos, diferencias estadísticamente significativas en relación a otras variables sociodemográficas como distribución racial, estado civil, nivel educativo o actividad laboral (Tabla 1). Desde un punto de vista clínico, cabe señalar que ambos grupos tienen una prevalencia similar de trastornos psiquiátricos concomitantes [110 pacientes (94,8%) en el grupo que realizó TS impulsivas y 62 pacientes (96,9%) en el grupo de TS no impulsivas; $\chi^2 = 0,41$; $gl = 1$; $p = 0,523$]. En cuanto a los diagnósticos psiquiátricos específicos, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($\chi^2 = 3,32$; $gl = 6$; $p = 0,767$) (Tabla 2). El porcentaje de TS no violentas fue superior entre los pacientes que habían realizado TS de tipo impulsivo en comparación con los que habían realizado TS no-impulsivas (89,7% vs 78,1%; $\chi^2 = 4,44$; $gl = 2$; $p = 0,035$). Un 49,4% de la muestra estudiada ($n = 89$), habían realizado TS previas, no observándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de repetidores en ambas submuestras [$n = 56$ (48,3%) repetidores en el grupo de TS impulsivas vs $n = 33$ (51,6%) en el grupo de TS no impulsivas; $\chi^2 = 0,18$; $gl = 1$; $p = 0,673$] (Tabla 2). Un 52,8% ($n = 95$) de las TS fueron consideradas como de baja letalidad de acuerdo con la MDS. La impulsividad de la TS se correlacionó con la letalidad clínica de la misma, detectándose un mayor porcentaje de pacientes con una puntuación en la MDS < 4 (baja letalidad) en dicho grupo [68 pacientes (71,6%) vs 48 pacientes (56,5%); $\chi^2 = 4,47$; $gl = 1$; $p = 0,035$].

El consumo de alcohol y/o drogas antes de la

TS y su posible relación con la realización de la misma es valorado a través de los correspondientes ítems de la SIS (ítem 19: consumo de alcohol e ítem 20: consumo de otras drogas). Veintiocho (15,5% del total) pacientes reconocieron ingesta de alcohol en relación con la TS. De esos 28 pacientes, 4 de ellos reconocieron haber bebido suficiente alcohol como para deteriorar su capacidad de juicio y los 24 restantes reconocieron una ingesta intencional para facilitar la TS. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de TS (impulsivas y no impulsivas) en relación al consumo previo de alcohol [15 pacientes (12,9%) vs 13 pacientes (20,3%), respectivamente; $\chi^2 = 1,71$; $gl = 1$; $p = 0,191$]. Consumo de otras drogas en relación con la TS fue reconocido por 5 (2,8% del total) pacientes (4 de ellos refirieron ingesta intencional para la facilitación de la TS). Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de TS en relación a la ingesta de drogas previa o durante la realización de la misma [2 pacientes (1,7%) vs 3 pacientes (4,7%), respectivamente; $\chi^2 = 1,34$; $gl = 1$; $p = 0,247$].

Todos los polimorfismos estudiados se hallaban en equilibrio de Hardy-Weinberg. En nuestra muestra los polimorfismos A-1438G y T102C estaban en completo desequilibrio de ligamiento (DL) [R (Cramer's V) = 1,00, $p = 0$], es decir, los homocigotos -1438AA eran homocigotos 102TT, los heterocigotos -1438AG eran heterocigotos 102TC y los homocigotos -1438GG eran homocigotos 102 CC. Se detectó cierto grado de DL entre los polimorfismos STin2 VNTR y 5-HTTLPR [R (Cramer's V) = 0,275, $p < 0,00001$], pero éste no es lo suficientemente completo como para garantizar la genotipación de un único polimorfismo.

Dado que los polimorfismos A-1438G y T102C estaban en completo DL, todos los análisis estadísticos se han realizado sólo con el polimorfismo A-1438G. En la Tabla 3 se muestran las frecuencias genotípicas y alélicas de ambos subgrupos de pacientes. Como puede observarse en dicha tabla,

Tabla 3. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos del gen del transportador de serotonina y del receptor de serotonina 2A

	A-1438G/T102C	5HTTLPR	STin2 VNTR
Genotipos			
TS impulsivas	19 (16,4) AA/TT	34 (29,3) LL	43 (37,1) 1212
[n (%)]	57 (49,1) AG/TC	52 (44,8) LS	54 (46,5) 1210
	40 (34,5) GG/CC	30 (25,9) SS	17 (14,7) 1010
			2 (1,7) Otros
TS no impulsivas	21 (32,8) AA/TT	14 (21,9) LL	30 (46,9) 1212
[n (%)]	34 (53,1) AG/TC	36 (56,2) LS	21 (32,8) 1210
	9 (14,1) GG/CC	14 (21,9) SS	12 (18,7) 1010
			1 (1,6) Otros
χ^2 (gl)	11,46 (2)	2,22 (2)	4,01 (4)
p no corregida	0,003	0,329	4,01 (4)
p corregida	0,012	> 1	> 1
Alelos			
TS impulsivas	95 (0,41) A/T	120 (0,52) L	141 (0,61) 12
[n (%)]	137 (0,59) G/C	112 (0,48) S	89 (0,38) 10
			2 (0,01) 9
TS no impulsivas	76 (0,59) A/T	64 (0,50) L	82 (0,64) 12
[n (%)]	52 (0,41) G/C	64 (0,50) S	45 (0,35) 10
			1 (0,1) 9
χ^2 (gl)	11,23 (1)	0,10 (1)	0,38 (2)
p no corregida	0,001	0,754	0,828
p corregida	0,004	> 1	> 1
OR (95% IC)	2,11 (1,36-3,27)	1,07 (0,70-1,65)	

TS: tentativa suicida; gl: grados de libertad.

el genotipo -1438GG (o 102CC) fue más frecuente en los pacientes que realizaron TS impulsivas (34,5% vs 14,1%; $\chi^2 = 11,5$; gl = 2; p corregida = 0,012), de igual modo el alelo -1438G (o 102C), de dicho polimorfismo, fue más prevalente entre los pacientes que realizaron TS impulsivas [0,59 vs 0,41; $\chi^2 = 11,2$; gl = 1; p corregida = 0,004; OR = 2,11 (1,36-3,27)]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución genotípica o alélica de los polimorfismos del gen SLC6A4.

No se realizaron análisis haplotípicos con los polimorfismos del gen 5-HT2A, ya que estos estaban en completo DL en nuestra muestra. En relación a las comparaciones haplotípicas dentro del gen SLC6A4, se detectaron un total de 6 haplotipos diferentes, si bien no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de dichos haplotipos entre ambos subgrupos de pacientes (LRT = 2,20; gl = 5; p = 0,821).

Discusión

En nuestro estudio se detecta un exceso del genotipo -1438GG (o 102CC) y del alelo -1438G (o 102C) en los pacientes que realizan TS impulsivas en comparación con los que realizan TS no-impulsivas. Por otra parte, los alelos -1438A y 102T (y -1438G y 102C) se encuentran en completo DL en nuestra muestra. Un DL similar ha si-

do descrito previamente, para ambos polimorfismos, tanto en muestras españolas^{25,27,28}, como en otras poblaciones caucásicas y no caucásicas²⁹⁻³³.

Un exceso de alelo 102C ha sido previamente descrito en pacientes depresivos que realizan actos suicidas³⁴ y en pacientes depresivos con ideación suicida⁴. Por otra parte, más recientemente Giegling et al³⁵ encuentran una sobrerrepresentación del alelo C del polimorfismo rs6311 en TS no violentas y en pacientes con TS impulsivas, lo cual apoyaría nuestros hallazgos, sobre todo si se tiene presente que en nuestra muestra la mayoría de TS impulsivas (89,7%) fueron de tipo no violento.

No obstante, hay que tener presente que también existen diversos estudios de asociación que no encuentran ninguna relación entre dichos polimorfismos y las tentativas suicidas³⁶⁻³⁹, siendo estos hallazgos apoyados por recientes evidencias meta-analítica⁴⁰⁻⁴¹. No obstante, cabe reseñar que en dichos estudios se comparan grupos de pacientes que han realizado TS con controles sanos, a diferencia del presente estudio en el que se comparan subgrupos de pacientes con TS.

En nuestro estudio no se encuentra ninguna asociación entre los polimorfismos del gen SLC6A4 y la impulsividad de la TS. Nuestros resultados son similares a los referidos previamente por otros autores que no encuentran asociación entre TS y dichos polimorfismos⁴²⁻⁴⁶. Sin embargo, dos recientes meta-análisis concluyen que el alelo S del polimorfismo 5-HTTLPR se asocia con una mayor susceptibilidad de cometer actos suicidas^{40,47}. Por otra parte, existen otros trabajos que refieren asociación entre el alelo S y los comportamientos suicidas de tipo violento⁴⁸⁻⁵⁰, y ponen de manifiesto un posible efecto de dicho alelo en el número y gravedad de las TS⁵¹⁻⁵³. El hecho de que la mayoría de los casos incluidos en nuestra muestra sean TS no violentas puede explicar, al menos en parte, las discrepancias con los estudios mencionados en último término.

Entre las posibles limitaciones del presente estudio cabe mencionar la posibilidad de la existencia de un sesgo en la selección de los pacientes incluidos en el mismo, ya que, con excepción de para la edad y el sexo, no se ha realizado ninguna otra comparación entre los pacientes que aceptaron y los que rechazaron participar en el estudio, por lo tanto, no se puede establecer que ambos grupos fueran totalmente homogéneos desde un punto de vista sociodemográfico y clínico. Por otra parte, es posible que el poder estadístico del estudio sea insuficiente para detectar la posible implicación de algunos genes de efecto menor. Por último, otra limitación podrá radicar en la in-

clusión de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos, no obstante, en relación a este último aspecto estamos completamente de acuerdo con lo reportado previamente por otros autores^{2,3} que consideran que los comportamientos suicidas se transmiten familiarmente como un rasgo independiente de otros trastornos psiquiátricos.

En conclusión, nuestros datos sugieren que variaciones polimórficas del gen 5-HT2A podrían predisponer hacia la realización de TS de tipo impulsivo. No obstante, serían necesarios estudios de replicación para confirmar tales hallazgos, a la vez que para determinar las implicaciones clínicas de los mismos.

Bibliografía

- World Health Organization. World health report 2000. Health systems: improving performance. Geneva: WHO; 2000.
- McGuffin P, Marusic A, Farmer A. What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis* 2001;22:61-5.
- Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;133:13-24.
- Du L, Faludi G, Palkovits M, Bakish D, Hrdina PD. Serotonergic genes and suicidality. *Crisis* 2001;22:54-60.
- Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 2003;37:375-86.
- Courtet P, Jollant F, Castelnau D, Buresi C, Malafosse A. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;133:25-33.
- Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry* 2006;11:336-51.
- Rujescu D, Thalmeier A, Möller HJ, Bronisch T, Giegling I. Molecular genetic findings in suicidal behavior: what is beyond the serotonergic system? *Arch Suicide Res* 2007;11:17-40.
- Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001;158:1783-93.
- Baca-García E, Díaz-Sastre C, García Resa E, Blasco H, Braquehais Conesa D, Oquendo MA, et al. Suicide attempts and impulsivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:152-6.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
- Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 1994;95:157-62.
- Hranilovic D, Stefulj J, Schwab S, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Jernej B, et al. Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biol Psychiatry* 2004;55:1090-4.
- Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, Kerwin RW, Makoff AJ. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry* 2004;56:406-10.
- De Leo D, Burgis S, Bertolote JM, Kerkhof A, Bille-Brahe U. Definitions of suicidal behaviour. En: De Leo D, Bille-Brahe U, Kerkhof JF, Schmidtke A, editores. *Suicidal Behaviour. Theories and Research Findings*. Göttingen: Hogrefe & Huber; 2004. p 17-39.
- Diaz FJ, Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Garcia Resa E, Blasco H, Braquehais Conesa D, et al. Dimensions of suicidal behavior according to patient reports. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:197-202.
- Beck AT, Schuyler D, Herman I. Development of suicidal intent scales. En: Beck AT, Resnick HLP, Lettieri DJ, editors. *The prediction of suicide*. Bowie: Charles Press; 1974. p 45-56.
- Brown LK, Overholser J, Spirito A, Fritz GK. The correlates of planning in adolescent suicide attempts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:95-9.
- Suominen K, Isometsä E, Henriksson M, Ostamo A, Lönnqvist J. Hopelessness, impulsiveness and intent among suicide attempters with major depression, alcohol dependence, or both. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:142-9.
- Baca-García E, Diaz-Sastre C, Basurte E, Prieto R, Ceverino A, Saiz-Ruiz J, et al. A prospective study of the paradoxical relationship between impulsivity and lethality of suicide attempts. *J Clin Psychiatry* 2001;62:560-4.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorin P, Janavs J, Weiller E, et al. Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:225-35.
- Beck AT, Beck R, Kovacs M. Classification of suicidal behaviors. I. Quantifying intent and medical lethality. *Am J Psychiatry* 1975;132:285-7.
- Apter A, Wasserman D. Adolescent attempted suicide. En: King RA, Apter A, editors. *Suicide in children and adolescents*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p 63-85.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
- Martinez-Barrondo S, Saiz PA, Morales B, Garcia-Portilla MP, Coto E, Alvarez V, et al. Serotonin gene polymorphisms in patients with panic disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33:210-6.
- Curtis D, Knight J. Genecounting Program. 2003. <http://www.mds.qmul.ac.uk/statgen/dcurtis.html>. Accessed, November 8, 2005.
- Mata I, Arranz MJ, Patino A, Lai T, Beperet M, Sierrasesumaga L, et al. Serotonergic polymorphisms and psychotic disorders in populations from North Spain. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;126:88-94.
- Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C, Morales B, Alvarez V, Coto E, et al. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) and serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:741-5.
- Spurlock G, Heils A, Holmans P, Williams J, D'Souza UM, Cardno A, et al. A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol Psychiatry* 1998;3:42-9.
- Kouzmenko AP, Scaffidi A, Pereira AM, Hayes WL, Copolov DL, Dean B. No correlation between A(-1438)G polymorphism in 5-HT2A receptor gene promoter and the density of frontal cortical 5-HT2A receptors in schizophrenia. *Hum Hered* 1999;49:103-5.

- 31 Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000;355:1615-6.
- 32 Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, Kameda K, Sasaki T, Koyama T. Serotonin 5-HT(2A) receptor gene polymorphism, 5-HT(2A) receptor function and personality traits in healthy subjects: a negative study. *J Affect Disord* 2002;68:235-41.
- 33 Bray NJ, Buckland PR, Hall H, Owen MJ, O'Donovan MC. The serotonin-2A receptor gene locus does not contain common polymorphism affecting mRNA levels in adult brain. *Mol Psychiatry* 2004;9:109-14.
- 34 Arias B, Gasto C, Catalan R, Gutierrez B, Pintor L, Fananas L. The 5-HT(2A) receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet* 2001;105:801-4.
- 35 Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Rujescu D. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *J Affect Disord* 2006;96:75-81.
- 36 Pooley EC, Houston K, Hawton K, Harrison PJ. Deliberate self-harm is associated with allelic variation in the tryptophan hydroxylase gene (TPH A779C), but not with polymorphisms in five other serotonergic genes. *Psychol Med* 2003;33:775-83.
- 37 Ertugrul A, Kennedy JL, Masellis M, Basile VS, Jayathilake K, Meltzer HY. No association of the T102C polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with suicidality in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:301-5.
- 38 Khait VD, Huang YY, Zalsman G, Oquendo MA, Brent DA, Harkavy-Friedman JM, et al. Association of serotonin 5-HT2A receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:166-72.
- 39 Zalsman G, Frisch A, Baruch-Movshovits R, Sher L, Michaelovsky E, King RA, et al. Family-based association study of 5-HT(2A) receptor T102C polymorphism and suicidal behavior in Ashkenazi inpatient adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2005;17:231-8.
- 40 Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 2003;8:646-53.
- 41 Li D, Duan Y, He L. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340:1006-15.
- 42 Rujescu D, Giegling I, Sato T, Moeller HJ. A polymorphism in the promoter of the serotonin transporter gene is not associated with suicidal behavior. *Psychiatr Genet* 2001; 11:169-72.
- 43 Zalsman G, Frisch A, Bromberg M, Gelernter J, Michaelovsky E, Campino A, et al. Family-based association study of serotonin transporter promoter in suicidal adolescents: no association with suicidality but possible role in violence traits. *Am J Med Genet* 2001;105:239-45.
- 44 Courtet P, Buresi C, Abbar M, Baud P, Boulenger JP, Castelnau D, et al. No association between non-violent suicidal behavior and the serotonin transporter promoter polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 116:72-6.
- 45 Baca-Garcia E, Vaquero C, Diaz-Sastre C, Garcia-Resa E, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J, et al. Lack of association between the serotonin transporter promoter gene polymorphism and impulsivity or aggressive behavior among suicide attempters and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 2004;126:99-106.
- 46 De Luca V, Tharmalingam S, King N, Strauss J, Bulgin N, Kennedy JL. Association study of a novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene in bipolar disorder and suicidal behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;182:128-31.
- 47 Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2004;55:1023-30.
- 48 Bellivier F, Szoke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, et al. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:319-22.
- 49 Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry* 2000;5:193-5.
- 50 Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger JP, Castelnau D, Mouthon D, et al. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 2001;6:338-41.
- 51 Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 2000;48:259-64.
- 52 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;55:46-51.
- 53 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;17:230-3.

Association of serotonin 2A (5HT2A) receptor gene A-1438G polymorphism and impulsivity within the context of suicidal behaviour

Paredes B, Sáiz PA, García-Portilla MP, Morales B, Pajín M, Fernández I, García I, Álvarez V, Coto E, Bascarán MT, Bousoño M, Bobes J

Objective: To determine the association between four serotonergic polymorphisms (A-1438G (rs6311) and T102C (rs6313) of the 5-HT2A receptor gene, and STin2 VNTR and 5-HTTLPR of the SLC6A4 gene) and impulsivity in suicide attempts (SA).

Methods: 180 suicide attempters from Asturias (Northern Spain) were assessed using the Suicidal Intent Scale (SIS) and genotyped by standard methods. According to the SIS definition SA were divided into two subgroups (impulsive and non-impulsive). A score of 6 on the planning subscale was used to classify attempts as impulsive or non-impulsive.

Results: Mean age (SD) was 35.6 (12.5) years and about 63.3% of cases were female. Most of patients (95.6%) had at least one psychiatric diagnosis. More prevalent diagnoses were affective disorders (36.7%), schizophrenia and other

psychosis (18.3%), anxiety disorders (12.2%), and personality disorders (11.1%). Previous SA was found in 49.4% of cases. About 64.4% of SA patients were classified as impulsive SA. A-1438G and T102C polymorphisms were in complete linkage disequilibrium in our population. We found an excess of -1438GG genotype and -1438G allele when compared impulsive SA with the non-impulsive group (34.5% vs 14.1%, $\chi^2 (2) = 11.5$, corrected $P = 0.012$; 0.59% vs 0.41%, $\chi^2 (1) = 11.2$, corrected $P = 0.004$, OR = 2.11 (1.36-3.27), respectively). No differences in genotypic or allele frequencies of the SLC6A4 gene polymorphisms were found.

Conclusions: Our findings suggest that polymorphic variants on the 5-HT2A gene may predispose for impulsive suicidal behaviour. [Emergencias 2008;20:93-100]

Key words: Genetic polymorphism. Suicide, attempted polymorphisms.