



DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA CONDUCTA SUICIDA Y SUICIDIO: UNA REVISIÓN DE TEMA

DESCRIPTION OF GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH SUICIDAL BEHAVIOR AND SUICIDE: A TOPICAL REVIEW

Sandra Constanza-Cañón ^{1a}, Natalia García-Restrepo ^{1b,c}, Lina María Aluma-Betancourt ^{1c}, Daniela Botero-Peláez ^{1c}, Mariana Devia-Cabrera ^{1c}, Elisa Rojas-Vargas ^{1c}, Laura Manuela Sánchez-Pinto ^{1c}, Santiago Piedrahita Muñoz ^{1c}, Verónica Hurtado-Salazar ^{1c}, María Manuela Rodríguez-Gutiérrez ^{1c,2c}

RESUMEN

Introducción: El suicidio y las conductas suicidas (CS) son un fenómeno complejo y multideterminado en el que interactúan diferentes factores genéticos, ambientales e individuales. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de los factores genéticos asociados a la conducta suicida descritos en la literatura de los últimos 10 años. **Métodos:** Se realizó una búsqueda de todos los artículos disponibles tanto artículos de revisión, como reportes de caso y guías de manejo bajo los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) Conducta suicida, suicidio, depresión, exoma, marcadores genéticos, variación genética, genoma humano, serotonina, norepinefrina, dopamina, biología computacional en las bases de Google scholar, LILACS, PubMed y ClinicalKe, se consultaron sitios web oficiales como los de Organización Mundial de la Salud (OMS) y Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. **Resultados:** Los estudios genéticos de las CS, llevan décadas intentando encontrar el "gen del suicidio", con el fin de identificar de manera prematura aquellas personas con mayor riesgo de realizar intentos suicidas y prevenir que se conviertan en víctimas; sin embargo, estos estudios fallaron en encontrar un gen o grupo de éstos que diferenciara entre sujetos suicidas y no suicidas. A este tipo de tecnología surgieron los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), con los cuales algunos autores quisieron demostrar las diferencias del genoma de pacientes con ideas suicidas. **Conclusiones:** El conocimiento de los factores genéticos implicados puede llevar a que sea posible identificar los individuos con mayor riesgo de desarrollar comportamiento suicida, de esta forma tener mejores herramientas y recibir una visión más mecanicista para explorar la red intermolecular subyacente y prevenir las muertes por esta causa.

Palabras clave: Conducta, suicidio, depresión, marcadores genéticos, variación genética, serotonina, dopamina, norepinefrina. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Suicide and suicidal behaviors (SC) are a complex and multidetermined phenomenon in which different genetic, environmental and individual factors interact. The objective of this study was to carry out a review of the genetic factors associated with suicidal behavior described in the literature of the last 10 years. **Methods:** A search was made of all available articles, both review articles, case reports and management guidelines under the descriptors in health sciences (DeCS) Suicidal behavior, suicide, depression, exome, genetic markers, genetic variation, human genome, serotonin, norepinephrine, dopamine, computational biology in the databases of Google scholar, LILACS, PubMed and ClinicalKe, official websites such as those of the World Health Organization (WHO) and the Ministry of Health and Social Protection of Colombia were consulted. **Results:** Genetic studies of CS have been trying for decades to find the "suicide gene", in order to prematurely identify those people with a higher risk of making suicide attempts and prevent them from becoming victims; however, these studies failed to find a gene or group of genes that differentiated between suicidal and nonsuicidal subjects. This type of technology gave rise to genome-wide association studies (GWAS), with which some authors wanted to demonstrate the differences in the genome of patients with suicidal ideas. **Conclusions:** Knowledge of the genetic factors involved may lead to the possibility of identifying individuals with a higher risk of developing suicidal behavior, thus having better tools and receiving a more mechanistic vision to explore the underlying intermolecular network and prevent deaths from it. cause.

Keywords: Behavior, suicide, depression, genetic markers, genetic variation, serotonin. (Source: MESH-NLM)

¹ Universidad de Manizales, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina.

² Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Medicina.

^a Psicóloga. PhD, Mg.

^b Médico genetista.

^c Medicina general.

Citar como: Constanza-Cañón S, García-Restrepo N, Aluma-Betancourt LM, Botero-Peláez D, Devia-Cabrera M, Rojas-Vargas E, Sánchez-Pinto LM, Piedrahita Muñoz S, Hurtado-Salazar V, Rodríguez-Gutiérrez MM. Descripción de los factores genéticos asociados a la conducta suicida y suicidio: una revisión de tema. Rev Fac Med Hum. 2024;24(3):132-138. [doi:10.25176/RFMH.v24i3.6309](https://doi.org/10.25176/RFMH.v24i3.6309)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

Emilie Durkheim, define el suicidio como "todo caso de muerte que resulte, directa o indirectamente, de un acto positivo o negativo, realizado por la víctima misma, sabiendo ella que debía producir este resultado; es decir, la víctima en el momento en que realiza el acto que pone fin a su vida, sabe con toda certeza lo que resulta de él⁽¹⁾. El intento de suicidio son las tentativas o actos autolesivos con los que se busca la muerte, y el suicidio consumado es el resultado de haber acabado con la propia vida^(2,3,4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que, por cada muerte por suicidio, aproximadamente 20 personas intentan suicidarse, cerca de 703 000 personas se quitan la vida y muchas más intentan hacerlo, todos los casos son una tragedia que afecta a familias, comunidades y países y tienen efectos duraderos para los allegados de la víctima⁽⁵⁾. El suicidio constituye un problema de salud a nivel mundial ocupando la tercera causa en ocurrencia entre las edades de 15 a 19 años⁽⁶⁾. En la región, Colombia ocupa el tercer lugar en tasa de muertes por suicidio, luego de Cuba y Brasil. Entre 2005 y 2016 la tasa de mortalidad por lesiones autoinfligidas, ajustada por edad, varió entre 4,42 a 5,2 por cada 100.000 habitantes⁽⁷⁾. Al igual que en el mundo, en Colombia el suicidio es más frecuente en hombres con una razón aproximada de 4:1^(8,9).

El suicidio, o las conductas suicidas (CS) en un sentido más amplio, son un fenómeno complejo y multideterminado en el que interactúan diferentes factores genéticos y ambientales que favorecen la aparición de estas conductas^(10,11). Entre los factores de riesgo para la conducta suicida se encuentran los personales como el género, edad, antecedente de psicopatología; factores familiares, falta de redes de apoyo, exclusión, abuso de sustancias psicoactivas, condiciones socioeconómicas bajas, entre otros⁽¹²⁾. Algunos autores han demostrado que diferentes trastornos psiquiátricos, sobre todo el trastorno depresivo mayor (TDM), aumentan el riesgo de conductas suicidas, incluido el suicidio, relacionando la propensión de individuos con TDM no solo con la alteración del afecto (ideas de desesperanza o catastrofización), sino con alteraciones en neurotransmisores, en mediadores de la inflamación y

en factores neurotróficos cerebrales presentes tanto en personas con TDM como en personas con conductas suicidas^(13,14,15). Por ejemplo, la disminución de la transmisión de serotonina conduce a estados depresivos causando un comportamiento suicida por la aparición del ánimo deprimido⁽¹⁶⁾. Otros trastornos asociados han sido el trastorno afectivo bipolar, los trastornos de ansiedad, la esquizofrenia y algunos trastornos de la personalidad y del comportamiento⁽¹⁷⁾.

Autores como Brent et al.⁽¹⁵⁾ indican que la heredabilidad del suicidio se ha estimado entre el 30 al 50%, independientemente de la herencia de trastornos mentales; y en los intentos suicidas, del 17% al 45%. Esto explica por qué, últimamente, se han investigado los factores de riesgo asociados a las conductas suicidas¹⁶. El estudio de genes candidatos se fundamentó en la formulación de una hipótesis respecto a los neurotransmisores o vías alteradas en las personas con CS. Se postularon los genes que tenían un papel en su funcionamiento y se realizaron búsquedas de variaciones⁽¹⁷⁾. Los estudios de asociación del genoma completo (Genome Wide Association Study) han sido relevantes en el análisis de fenotipos complejos, como el de las CS; consisten en obtener la secuencia completa del genoma y encontrar las diferencias entre los genomas de personas con tendencia suicida⁽¹⁸⁾.

La epigenética ha surgido como el área del conocimiento encargada de dilucidar los complejos mecanismos a través de los cuales el ambiente afecta el genoma y su expresión⁽¹⁹⁾. Este tipo de estudios pueden encontrar determinantes genéticos que sirvan como biomarcadores en el genoma de los individuos con propensión a desarrollar CS. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es realizar una revisión de los factores genéticos asociados a la conducta suicida descritos en la literatura en los últimos diez años.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de todos los artículos disponibles en los últimos 10 años tanto artículos de revisión, como reportes de caso y guías de manejo bajo los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) Conducta suicida, suicidio, depresión, exoma, marcadores genéticos, variación genética, genoma humano, serotonina, noradrenalina, biología





computacional en las bases de Google scholar, LILACS, PubMed y ClinicalKey, se consultaron sitios web oficiales como los de Organización Mundial de la Salud (OMS) y Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

DESARROLLO

Serotonina

El sistema serotoninérgico ha sido el más estudiado en casos de suicidio y conducta suicida. Desde los años setenta se han estudiado los genes candidatos relacionados con las vías de síntesis, transportadores, receptores y metabolismo de la serotonina⁽²⁰⁾. Mirkovic et al. evidencian variantes en los genes del triptófano hidroxilasa 1 y 2, los receptores de la serotonina 1A, 1B, 2A y del transportador SLC6A4⁽¹⁶⁾. Proponen que las variaciones del triptófano hidroxilasa, enzima limitante en la producción de serotonina, codificada por los genes TPH1 y TPH2, específicamente la variante tph1-RS 1800532, basados en los resultados del metaanálisis realizado por Clayden et al.⁽²⁰⁾ que encontró una relación estadísticamente significativa entre el alelo A de la variante TPH1-rs1800532 y las conductas suicidas (OR de 1.22 (IC 1.05-1.41) $p=0.007$). El otro candidato para el cual la evidencia ha sido consistente es para el transportador de la serotonina (5-HTT), molécula que cumple un papel en las vías de señalización serotoninérgicas codificada por el gen SLC6A4.

También encontró una relación estadísticamente significativa (OR de 1.13 (IC 1.05-1.21) $p=0.001$) entre la variante corta del gen 85-HTTSPR y los intentos suicidas, mas no con el suicidio consumado, favoreciendo la hipótesis según la cual la ineficiencia de la variante corta para generar el transportador afecta la función de la serotonina, lo que conlleva al desarrollo de trastornos del espectro depresivo y un mayor riesgo de suicidio⁽¹⁸⁾. Las alteraciones en otros genes, relacionados con el sistema serotoninérgico, poseen evidencia contradictoria respecto a su papel en la aparición de CS⁽²¹⁾.

Dopamina/Norepinefrina

El sistema de las monoaminas, representado por las vías relacionadas con el placer, el estado emocional y la respuesta a amenazas externas, ha sido objeto de estudios con genes candidatos y los genes que codifican los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos,

los genes de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y de la monoaminoxidasa⁽²²⁾. Con respecto a la COMT enzima implicada en el metabolismo de estos neurotransmisores, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) Val158Met ha sido relacionado con CS, en estudios como el de Pivac et al.⁽²²⁾ Sin embargo, existe evidencia contradictoria. Calati et al.⁽²³⁾ y más recientemente González-Castro et al.⁽²⁴⁾ concluyeron que la variante rs4680 de Val158Met no se relacionaba con las CS. Sin embargo, realizaron un análisis por subgrupos de etnias y género y encontraron una posible asociación entre el polimorfismo Val158 y las CS en pacientes masculinos y en personas asiáticas.

Lung et al.⁽²⁵⁾ han evidenciado que la variante MAOA-uVNRT (enzima monaminoxidasa) se asoció con CS en hombres con trastorno depresivo mayor; sin embargo, Buttenschøn et al.⁽²⁶⁾ no encontraron asociación entre esta variante y las CS. Hung et al.⁽²⁷⁾ no encontraron diferencias luego de estudiar la distribución alélica de la variante de la MAOA-uVNRT. Mirkovic et al.⁽¹⁶⁾ concluyen que el genotipo puede no ejercer una influencia directa en las CS, pero como se mencionó en los genes del sistema serotoninérgico, este puede contribuir en la expresión de un fenómeno tan complejo como las conductas suicidas.

Sistema de factores neurotróficos

Las variantes comunes incluyen genes relacionados con la serotonina y variantes dentro del gen BDNF. Un estudio encontró que los individuos portadores del alelo corto (una o dos copias) del gen transportador de la serotonina tuvieron mayores síntomas depresivos y eran más propensos a tener un diagnóstico de trastorno depresivo mayor, cuando se exponen a traumas o estrés de la vida, en comparación con individuos homocigotos para el alelo largo⁽²⁷⁾. Estos genes se han relacionado con otros síntomas y trastornos psiquiátricos, incluidos el trastorno depresivo y TDAH⁽²⁸⁾.

Mirkovic et al.⁽¹⁶⁾ indican que en diferentes estudios posmortem se ha evidenciado el posible papel de alteraciones en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Señalan que el polimorfismo Val66Met (rs6265) del BDNF se ha asociado con conductas suicidas en pacientes de diferentes grupos étnicos y con variedad de trastornos psiquiátricos. Sin embargo, el

metaanálisis de Zai et al.⁽²⁸⁾ que utilizó los datos de 12 estudios con 3352 personas, reportó 1202 con antecedente de conducta suicida; falló al tratar de demostrar la asociación directa entre los portadores Met del polimorfismo Val66Met y los suicidios consumados; pero sí estaba presente en aquellos pacientes con historia de otras CS.

Sistema gabaérgico

Se ha identificado una interacción compleja entre el alelo T rs3219151 del gen GABRA6 y el estrés vital reciente en múltiples fenotipos asociados con el comportamiento suicida que converge a un riesgo significativo de suicidio. El efecto del alelo T, del gen mencionado, en interacción con recientes eventos negativos en la vida: depresión, ansiedad, así como riesgo de suicidio, fue investigado en una muestra de 2283 europeos. Encontraron que en cualquier fenotipo investigado este alelo probablemente juega un papel en la mediación de los efectos de estrés reciente en la aparición de conductas suicidas. Sin embargo, después de la exposición a eventos negativos recientes, la presencia del alelo GABRA6 rs3219151T aumentó el riesgo de depresión (BSI-DEP) y ansiedad (BSI-ANX)⁽²⁹⁾.

Genome-Wide Study Association (GWAS)

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) permiten una exploración de las variantes genéticas asociadas a diferentes trastornos, pues realizan una asociación de la totalidad del genoma y aplican análisis en los cuales la significancia estadística está dada por una $p < 5.0 \times 10^{-8}$. Sin embargo, los resultados no han sido consistentes ni reproducibles entre los diferentes estudios y no se han podido definir unas vías fisiopatológicas claras. Esta falta de consistencia puede explicarse por la heterogeneidad en la selección de la muestra; otro factor han sido las variaciones de los genomas entre diferentes etnias y el bajo número de pacientes en los que se han realizado algunos estudios⁽³⁰⁾. Lo anterior no ha sido óbice para que diferentes autores hayan llevado a cabo estudios cuyos resultados han señalado algunas variantes relacionadas con las CS.

El metaanálisis de González-Castro et al.⁽²⁴⁾ incluyó 21 estudios que usaron la técnica GWAS, luego de realizar un análisis de origen genético (GO) para evaluar la plausibilidad biológica de los polimorfismos

encontrados. Reportó que los procesos biológicos que tenían variaciones estadísticamente significativas fueron la vía de la regulación del importe de la glucosa en respuesta a la insulina ($p = 0.02$), asociada con trastornos psiquiátricos y conductas suicidas. Finalmente, la vía de regulación de la contracción del cardiomiocito ($p = 0.04$), que se ha asociado a la transmisión de impulsos en el sistema nervioso central y cuyas alteraciones se han asociado a trastornos como los del espectro autista^(25,26).

El GWAS más extenso realizado, hasta donde se tiene conocimiento, analizó pacientes con trastornos psiquiátricos (trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia) e intentos suicidas, y los comparó con pacientes con los mismos trastornos, sin intentos suicidas, encontrando un solo polimorfismo con significancia estadística en una variante de un ARN no codificante y de manera interesante a través de la asociación con una escala de riesgo poligénica para depresión. Encontraron que el puntaje era más alto en los pacientes con intentos suicidas; revelando una vez más la interacción que tienen la depresión y las CS; y cómo la presencia de síntomas depresivos en pacientes con otros trastornos psiquiátricos o la presencia de sus genes puede servir para identificar los de mayor riesgo⁽²⁷⁾.

Genes y ambiente en conductas suicida

La epigenética permite estudiar las relaciones que existen entre el ambiente y la regulación de la expresión genética a través de cambios heredables, que no afectan la secuencia de nucleótidos del genoma⁽²⁸⁾ y ha surgido en este caso como una herramienta para explicar los vacíos que se han evidenciado entre la heredabilidad de las CS y la influencia del medio ambiente y los factores estresantes⁽²⁹⁾. Las relaciones entre genes y ambiente fueron incluidas en el debate de la comunidad científica sobre las enfermedades psiquiátricas, donde se centraron en las relaciones entre un polimorfismo candidato y los factores estresores ambientales en depresión⁽³⁹⁾.

Posteriormente los estudios epigenéticos empezaron a tomar mayor relevancia con respecto a los estudios de genes candidatos, que habían encontrado genes relacionados con monoaminas como serotonina, dopamina e incluso epinefrina. Pero, a finales del 2000



identificaron la supresión de la enzima SAT-1 en el área dorsolateral de la corteza prefrontal de cerebros de víctimas de suicidio, atrayendo aún más la atención de múltiples investigadores⁽⁴⁰⁾.

DISCUSIÓN

Los estudios en genética de las conductas suicidas surgieron por la agrupación familiar del fenómeno y llevan décadas intentando encontrar el “gen” del suicidio, con el fin de identificar prematuramente a aquellas personas en mayor riesgo de realizar intentos suicidas y prevenir que se suiciden⁽⁴¹⁾. El surgimiento de la posibilidad de identificar los genes del suicidio y sus variaciones en las células mononucleadas de la sangre periférica permitiría identificarlos e instaurar medidas preventivas específicas⁽⁴²⁾. Sin embargo, la metodología inicial para encontrar estos genes fue la de genes candidatos y estos estudios fallaron en encontrar un gen o grupo de estos que diferenciara entre sujetos suicidas y no suicidas. Entre sus bemoles se encuentra el sesgo de selección teórico aplicado al momento de postular los genes a investigar, diferentes diagnósticos psiquiátricos en los pacientes estudiados y las variaciones étnicas, así como poblaciones infrarrepresentadas⁽⁴³⁾.

La optimización de las técnicas de secuenciación y el aumento de la accesibilidad a este tipo de tecnología surgieron los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), con los cuales algunos autores desarrollaron estudios para demostrar las diferencias en el genoma de pacientes con aparición de ideas suicidas en medio del tratamiento con antidepresivos^(44,45), con resultados inconsistentes. Posteriormente se propusieron estudios en personas con diferentes trastornos psiquiátricos y en el metaanálisis de González-Castro et al.⁽²⁴⁾ se pudo evidenciar que, a pesar de la relación con vías que interfieren en actividades del sistema nervioso central, ninguno de los orígenes de genes del estudio coincidió con genes anteriormente postulados, los autores de la revisión afirman que se requieren más estudios, con mejores diseños, que permitan la comparación y análisis de los resultados de los estudios de asociación del genoma con conductas suicidas. En general las complejas relaciones entre diferentes factores genéticos y la heterogeneidad de los genes entre poblaciones añaden gran complejidad a los estudios

genéticos del CS, y esto podría explicar los intentos fallidos de los estudios de GWAS para identificar el desencadenante de las CS⁽²⁵⁾.

Un último elemento que juega un papel determinante en la aparición de las CS es la influencia de los factores ambientales, que pueden ser tempranos, especialmente durante el neurodesarrollo, y tardíos o proximales, que pueden identificarse como desencadenantes inmediatos de los actos suicidas⁽²⁶⁾.

CONCLUSIONES

Las conductas suicidas representan un problema de salud pública, sobre todo por su alta carga, al ser una causa importante de muerte entre los jóvenes y en los adultos mayores⁽²⁷⁾. Aunque el 90% de las personas que mueren por suicidio han sido diagnosticadas con trastornos psiquiátricos y estos tienen un componente heredable, las conductas suicidas aún no se asocian genéticamente de manera independiente a los trastornos psiquiátricos, por lo que el conocimiento de los factores genéticos implicados puede llevar a que, en algún momento, sea posible identificar a los individuos en mayor riesgo de desarrollar alguna de las manifestaciones del comportamiento suicida y prevenir las muertes por esta causa⁽²⁷⁾.

Por el momento, entre las causas que explican este hecho se encuentra la multiplicidad de factores que intervienen en la aparición de las conductas suicidas, demostrando que la manera de abordar la problemática debe ser interdisciplinaria, y que un componente fundamental tiene que ver con la rehabilitación basada en la comunidad para disminuir el fenómeno del “dolor social” presente en los testimonios de las personas con conductas suicidas, derivado de la exclusión por parte de la sociedad⁽²⁸⁾.

Se requieren esfuerzos desde diferentes grupos de acción para reforzar la educación en salud mental, mejorando el ambiente social en el que todos se desenvuelven y en especial de los pacientes con patologías mentales; y finalmente se deben mantener, alentar y difundir los trabajos de investigación sobre conductas suicidas, dado que se requiere una mayor comprensión del fenómeno para tener mejores herramientas y recibir una visión más mecanicista para explorar la red intermolecular subyacente, actuando

como una interfaz delicada para recibir insumos ambientales que son vulnerables a la magnitud de las adversidades externas con un riesgo creciente de

fenotipo suicida. Con esto, será más útil para diseñar estrategias efectivas para la evaluación temprana de la conducta y prevención del intento de suicidio.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la conceptualización, investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Recibido: 01 de Enero, 2024.

Aprobado: 23 de Abril, 2024.

Correspondencia: María Manuela Rodríguez-Gutiérrez.
Dirección: Av. de las Américas #98 -56, Pereira, Risaralda
Teléfono: +5763200303
Email: maria.rodriguez@uam.edu.co

REFERENCIAS

1. Durkheim É. Le suicide. [Internet] 2013 [cited 25 Aug 2021]. Disponible en: https://www.puf.com/content/Le_suicide
2. World Health Organization [Internet]. Mhgap intervention guidelines for mental disorders, neurological and substance use in the level, 2010. [cited 23 Aug 2021] Disponible en: www.who.int/mental_health/mhgap.
3. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) [Internet]. El suicidio en la adolescencia. Situación en la Argentina, 2019. [cited 23 Aug 2021]. Disponible en: https://www.unicef.org/argentina/media/6326/file/Suicidio_adolescencia.pdf
4. Serrano Ruiz CP, Olave Chaves JA. Factores de riesgo asociados con la aparición de conductas suicidas en adolescentes. MedUNAB. 2017 [consultado 20 Jul 2021]; 20(2):139-47
5. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative (WHO, 2021) Suicidio, datos y cifras. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
6. Cortés-Alfaro A, Román-Hernández M, Suárez-Medina R, Alonso-Uría R. Conducta suicida, adolescencia y riesgo. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2021 [citado 5 Sep 2022]; 11 (2) Disponible en: <http://www.revistacuba.cu/index.php/revacc/article/view/939>
7. Dirección Territorial de Salud de Caldas [Internet]. Informe anual comportamiento de los intentos de suicidio en el departamento de Caldas año de 2017. 2017 [cited 4 Mar 2021]. Disponible en: <http://observatorio.saluddecaldas.gov.co/desca/saludm/Intentos%20de%20Suicidio%20Informe%20anual%202017.pdf>
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Subdirección de Enfermedades no Transmisibles [Internet]. Boletín de salud mental conducta suicida. 2018. [consultado 20 Abr. 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/boletin-conducta-suicida.pdf>
9. González T, Tovilla C, Genis A, Juárez I, et al. Identification of gene ontology and pathways implicated in suicide behavior: Systematic review and enrichment analysis of GWAS studies. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics [Internet]. 2019 [citado 14 Mar 2021]; 180(Issue 5): 320-329. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.32731>
10. Nock M, Borges G, Bromet E, Christine B, Cha R, Kessler R, et al. Suicide and Suicidal Behavior. Epidemiologic Reviews [Internet]. 2008 [citado 29 Abr 2021]; 30(1):133-154. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/epirev/mxn002>
11. Gmitrowicz A. Suicidal Behaviours among Polish Youth in Light of the following Papers: Suicidal Behaviour in Children and Adolescents. Parts 1 and 2. The Canadian Journal of Psychiatry [Internet]. 2010 [citado 29 Abr 2021]; 55(6):389-400. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/070674371005500615>
12. Cortés A, Aguilar J, Suárez R, Rodríguez E, y Durán JS. Factores de riesgo asociados con el intento suicida y criterios sobre lo ocurrido en adolescentes. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2011. [citado 25 Marzo 2021]; 27(1):33-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000100004&lng=es.
13. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, & Lee S. Suicide and suicidal behavior. Epidemiologic Reviews [Internet] 2008. [cited 21 Mar 2021]; 30(1):133-154. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/epirev/mxn002>
14. Sarmiento Hernández EI, Ulloa Flores RE, Brenes Prats ME, Camarena Medellín B, Aguilar García A, & Hernández Muñoz S. El polimorfismo 5-HTTLPR y el intento suicida en adolescentes deprimidos. Salud Mental [Internet]. 2014 [cited 24 Abr. 2021]; 37(2):97-101. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252014000200002&lng=es
15. Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial: The TORDIA randomized controlled trial. JAMA [Internet]. 2008 [cited 24 Abr. 2021]; 299(8):901-13. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.8.901>
16. Mirkovic B, Laurent C, Podlipski M-A, Freburg T, Cohen D, Gerardin P. Genetic association studies of suicidal behavior: A review of the past 10 years, progress, limitations, and future directions. Front Psychiatry [Internet]. 2016 [cited 24 Abr. 2021]; 7:158. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2016.00158>
17. Galfalvy H, Haghghi F, Hodgkinson C, Goldman D, Oquendo MA, Burke A, et al. A genome-wide association study of suicidal behavior. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet [Internet]. 2015 [cited 14 May 2021]; 168(7):557-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.32330> 2021]; 15(8):1037-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145711001313>
18. Roy B, Dwivedi Y. Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2017 [cited 21 May 2021]; 72:10-27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.031>
19. Muñoz I. Neurobiología del suicidio. Dialnet [Internet]. 2021 [cited 28 Abr 2021]; 10(2018): 17-47. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6573026>
20. Clayden RC, Zarak A, Meyre D, Thabane L, Samaan Z. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. Transl Psychiatry [Internet]. 2012 [cited 28 Abr 2021]; 2(10):e166. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2012.96>
21. Musci RJ, Augustinavicius JL, Volk H. Gene-environment interactions in psychiatry: Recent evidence and clinical implications. Curr Psychiatry Rep [Internet]. 2019 [cited 29 Abr 2021]; 21(9):81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-019-1065-5>
22. Pivac N, Pregelj P, Nikolac M, Zupanc T, Nedec G, Muck Selcer D, et al. The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide. Genes Brain Behav [Internet]. 2011 [cited 12 May 2021]; 10(5):565-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00695.x>
23. Calati R, Porcelli S, Giegling I, Hartmann AM, Möller H-J, De Ronchi D, et al. Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. J Psychiatr Res [Internet]. 2011 [cited 12 Jun 2021]; 45(3):309-2 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.07.004>



24. González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Ramírez-Bello J, et al. The role of COMT gene Val108/158Met polymorphism in suicidal behavior: systematic review and updated meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2018 [cited 25 Feb 2021]; 14:2485–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S172243>

25. Lung F-W, Tzeng D-S, Huang M-F, Lee M-B. Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. *BMC Med Genet* [Internet]. 2011 [cited 17 Jun 2021]; 12:74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-12-74>

26. Buttenschön HN, Flint TJ, Foldager L, Qin P, Christoffersen S, Hansen NF, et al. An association study of suicide and candidate genes in the serotonergic system. *Journal of Affective Disorders* [Internet]. 2013 [cited 29 Abr 2021]; 148(2–3):291–298. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.12.011>

27. Hung CF, Lung FW, Hung TH, Chong MY, Wu CK, Wen JK, et al. Monoamine oxidase gene polymorphism and suicide: An association study and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* [Internet]. 2012 [cited 13 Abr 2021]; 136(3):643–649. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.013>

28. Zai CC, Manchia M, De Luca V, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai GC, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: a meta-analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2012 [cited 11 May]

DRAFT