

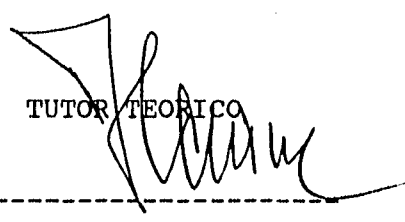
11241
2
20)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA MEDICA, PSIQUIATRIA Y
SALUD MENTAL

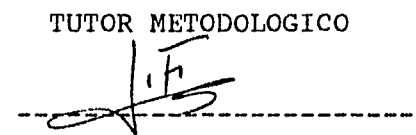
"CONCENTRACIONES SERICAS DE COLESTEROL, HDL Y LDL
EN PACIENTES DEPRIMIDOS CON Y SIN INTENTO SUICIDA"

ALUMNO

DR. LUIS GUILLERMO ALMEIDA MONTES

TUTOR TEORICO


DR. GERARDO HEINZE MARTIN

TUTOR METODOLOGICO


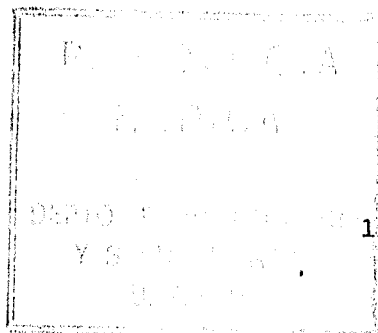
ING. JOSE CORTES SORTES

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA

AÑO: 1993-1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

	Página
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
OBJETIVO.....	21
MATERIAL Y METODOS.....	21
Criterios de inclusión.....	21
Criterios de exclusión.....	22
Diseño.....	22
Procedimiento.....	22
Observaciones éticas.....	24
RESULTADOS.....	24
ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	25
DISCUSION.....	27
TABLAS.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	34

AGRADECIMIENTOS Y COLABORACION:

DRA. VICTORIA VALLES S.

CLINICA DE DIABETES UNIDAD DE LIPIDOS

INTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

QFB. JULIA MORENO AGUILAR

DEPARTAMENTO DE LABORATORIO Y ANALISIS CLINICOS.

INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRIA

1. ANTECEDENTES:

En años recientes ha existido una considerable controversia acerca de la posible asociación entre bajos niveles séricos de colesterol y una mortalidad incrementada debida a suicidio o violencia. La base de éste hallazgo deriva de ensayos clínicos destinados a estudiar la disminución de los niveles de colesterol plasmáticos con dietas o medicamentos, así como de estudios de cohortes cuyo seguimiento fué hecho en muestras de pacientes cuyos niveles de colesterol habin sido medidos previamente.

Muldoon y colaboradores en 1990 (1) realizaron un meta-análisis de seis ensayos clínicos y encontraron que la tendencia a disminuir la mortalidad cardiovascular en varones que recibieron dietas o medicamentos para disminuir el colesterol sérico fué superada por incrementos significativos en muertes por accidentes, suicidio o violencia. El riesgo de mortaidad por suicidio o violencia fué de 1.76 (p menor de 0.004). Esta asociación fué significativa sólo cuando los datos fueron analizados colectivamente y no cuando cada estudio fué analizado por separado. Este estudio meta-analítico ha sido criticado en diferentes perspectivas (Law, Shaper y Cook 1990) (2,3).

Estudios observacionales de cohortes han producido resultados inconsistentes. Se han publicado cuatro estudios con resultados positivos. Strandberg y cols. en 1991 (4) reportaron un seguimiento de 1,222 varones que participaron en un ensayo clínico de disminución de los niveles séricos de colesterol diez años antes.

El grupo que recibió tratamiento tuvo un mayor riesgo de muerte por violencia (riesgo relativo= 13.0, $p=0.002$), aunque los números absolutos fueron pequeños: trece en el grupo tratado y uno en el grupo control.

En otro estudio que consistió en un seguimiento de 20 años en 54,385 hombres y mujeres (Linberg y cols. 1992) (5), se encontró una asociación entre niveles iniciales de colesterol bajos y mortalidad por suicidio en varones. Masculinos cuyos niveles iniciales de colesterol estuvieron en percentiles inferiores, tuvieron un riesgo relativo de 2.75 de muertes por traumatismo (p menor de 0.05) y un riesgo relativo de 4.10 de muertes por suicidio (p menor de 0.05) durante los primeros seis años de seguimiento. Esta asociación no fué evidente de mujeres y en periodos más largos del seguimiento.

En el estudio más extenso realizado hasta la fecha, 350,977 varones fueron analizados después de 12 años de seguimiento. El riesgo de mortalidad por suicidio fué de 1.6 veces mayor en sujetos con niveles séricos de colesterol menores a 4.14 mmol/L. (Neaton y cols. 1992). (6).

Se han publicado tres estudios observacionales de cohortes que han arrojado resultados negativos. Pekkanen y cols. en 1989 (7) realizaron un estudio de seguimiento a 25 años en 1,580 varones. Encontraron una asociación entre niveles séricos de colesterol elevados y mortalidad por accidentes violentos.

Por otro lado Smith y cols. en 1990 (8), no encontraron ninguna asociación entre niveles de colesterol bajos y mortalidad por violencia o suicidio en 20 años de seguimiento de 17, 718 civiles Ingleses.

Finalmente Chen y cols. en 1991, (9) notaron una asociación inversa significativa entre niveles de colesterol y causas "no médicas" de muerte en 9, 021 varones y mujeres en ocho años de seguimiento. Esta asociación desapareció tras ajustar diversas variables.

En un estudio meta-analítico de 19 cohortes, Jacobs y cols. en 1992 (10), notaron un riesgo notablemente incrementado en la mortalidad debido a causas no cardiovasculares ni neoplásicas en sujetos con colesterol total menor de 160 mg/dl. Desgraciadamente no se reportó la mortalidad específica por violencia o suicidio.

Kromhut y cols. en 1992 (11), reportaron un estudio realizado en 16 cohortes en Finlandia, Grecia, Italia, Japón , EUA, Holanda y Yugoslavia. Se estudiaron un total de 12, 763 varones entre 40 y 59 años quienes fueron seguidos por 25 años. No se encontró ninguna relación entre el nivel de colesterol basal y las muertes por suicidio, accidentes o violencia a lo largo de 25 años ($r=-0.27$). Estos resultados sugieren que desde el punto de vista epidemiológico observacional, los niveles séricos de colesterol no se relacionan a largo plazo con las muertes por suicidio o violencia.

Varias líneas de evidencia sugieren que las anomalías en los sistemas serotoninérgicos cerebrales están asociados a un pobre control de impulsos, el cual se manifiesta por conducta suicida o agresión heterodirigida. Cuando la transmisión serotoninérgica baja existe un incremento en los tipos de conducta que usualmente son suprimidos (Soubrie 1986) (12). Los cerebros de pacientes fallecidos por suicidio muestran una baja concentración de serotonina, y en pacientes con depresión mayor, las concentraciones en líquido cerebro espinal de ácido 5 hidróxi indol acético (metabolito de la serotonina), son menores entre aquellos que intentaron suicidarse que entre quienes no. (Asberg 1976 y Roy 1988) (13,14). Desafortunadamente no se ha podido correlacionar la función serotoninérgica estimada por niveles de ácido 5-HIA con los niveles de lípidos en plasma (colesterol, HDL, LDL y TG). Ringo y cols. 1994 (15).

Vikkunen encontró que en sujetos con personalidades antisociales y trastornos de la conducta con agresividad, los niveles de colesterol fueron más bajos en comparación con el grupo control. Por ejemplo, criminales con personalidad antisocial tuvieron un promedio de niveles séricos de colesterol de 5.04 mmol/l comparados con 6.02 mmol/L encontrados en criminales con otros trastornos de la personalidad. Adolescentes con trastornos por déficit de atención agresivos tuvieron niveles séricos de colesterol más bajos en comparación con los no agresivos. (Vikkunen 1979, 1984 y 1983 (16,17 y 18).

De esta manera, varones homicidas que son habitualmente violentos bajo la influencia del alcohol, criminales masculinos con trastorno antisocial de la personalidad y niños con déficit de atención agresivos, tuvieron niveles plasmáticos de colesterol inferiores a los encontrados en los sujetos de comparación.

Estudios más recientes arrojan más evidencia sobre esta posible asociación entre conducta suicida y niveles séricos de colesterol, pero también se ha tratado de correlacionar a la depresión y su severidad con éste parámetro metabólico.

Por ejemplo, Morgan y cols. en 1993 (19) reportó que entre varones de 70 años y más, el síndrome depresivo fué tres veces más común en pacientes cuyos niveles de colesterol habían sido disminuídos previamente. Los mismos autores reportaron una relación inversa significativa entre los niveles de colesterol y la severidad de la depresión.

En un estudio realizado por Simons y cols. en 1993, el cual se hizo con una metodología similar a la reportada en el estudio de Morgan, no se encontró ninguna evidencia de un incremento en la prevalencia de depresión ni tampoco mayores puntajes en la escala de depresión diseñada por el centro de estudios epidemiológicos en los varones de entre 70 y 79 años estudiados en ese centro (20).

En otro estudio de cohortes Strandberg y cols. (1993) (21), se estudiaron un total de 621 sujetos de ambos sexos con edades de 75 a 85 años a los cuales se les realizó una determinación basal de lípidos y se les aplicó la escala autoaplicada de depresión de W.K.Zung. No se encontró ninguna asociación entre niveles séricos totales basales de colesterol ni de lipoproteínas de baja densidad con ninguna variable basal de depresión en ninguno de los dos sexos. Tampoco los triglicéridos mostraron estar asociados con alguna variable de depresión en el sexo masculino. Los sujetos con niveles bajos de lipoproteínas de baja densidad (HDL menores a 1.0 mmol/L) tendieron a tener mayores puntajes basales en la escala de W.K. Zung. En mujeres, puntajes altos en la escala de depresión y una mayor severidad de los síntomas depresivos evaluados clínicamente, se correlacionaron significativamente con niveles de triglicéridos por arriba de 1.7 mmol/L ($p= 0.008$ y $p=0.03$ respectivamente). También en el grupo de sexo femenino, puntajes altos en la escala autoaplicada de depresión se correlacionaron significativamente con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (p menor de 0.01). En conclusión, se encontró que un nivel bajo basal de lipoproteínas de alta densidad y niveles elevados de triglicéridos, se asociaron a la severidad de la depresión sólo en individuos del sexo femenino.

Entre Junio de 1991 y Septiembre de 1992, 336 varones y 451 mujeres con un promedio de edad de 65 años, fueron estudiados por Dealberto y cols. en Francia (22). Se estudió la relación entre los niveles totales de colesterol, lipoproteínas de alta y baja densidad y el puntaje total de la escala autoaplicada de depresión diseñada por el centro de investigaciones epidemiológicas sobre depresión. No se encontró ninguna relación lineal entre los niveles totales de colesterol y el puntaje total de la escala en ninguno de ambos sexos. Adicionalmente, los niveles de colesterol fueron divididos en bajos, bajos medios, medios, medios altos y altos. Para ambos sexos, aquellos sujetos con niveles de colesterol clasificados como bajos, tuvieron un riesgo mayor en más del doble de sufrir síntomas depresivos que los pacientes con niveles de colesterol clasificados en el resto de los grupos. La misma asociación fué encontrada para lipoproteínas de baja densidad, pero no para lipoproteínas de alta densidad.

Modai y cols. en 1994 (23) realizaron un estudio retrospectivo cuyo objeto fué el de investigar la asociación entre niveles séricos de colesterol y tendencias suicidas. Se revisaron 584 expedientes y los sujetos fueron clasificados en tres grupos: pacientes con intento suicida, pacientes con ideación suicida y un grupo con ausencia de ambas variables. Se compararon los niveles séricos de colesterol entre los tres grupos. Los pacientes con intento suicida tuvieron significativamente menores niveles de colesterol que los sujetos pertenecientes a los dos grupos restantes (202.7 mg/dl Vs. 208.7 y 217.4 mg/dl respectiva-

mente). Tal relación se encontró sólo en pacientes con diagnóstico de depresión unipolar y no entre pacientes con el Diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar. Los resultados no fueron influenciados por edad, sexo, peso o raza.

En otro estudio realizado por Sullivan y cols. en 1994 (24), se intentó determinar si los niveles séricos bajos de colesterol pudieran estar asociados a una mayor conducta e ideación suicida ("suicidaridad" definida por los autores) en sujetos deprimidos. Se estudiaron un total de 90 sujetos los cuales fueron divididos en tres grupos: sujetos sin ideación ni conducta suicida, sujetos con ideación suicida y sujetos con intento suicida. Se compararon los niveles de colesterol y triglicéridos con el nivel de suicidaridad. se obtuvo una relación inversa entre suicidaridad y los niveles séricos de colesterol, sin embargo el poder estadístico fué de sólo 0.53. La ideación suicida y el intento suicida fueron 5.14 veces más frecuentes en el grupo con niveles bajos de colesterol (menores a 4.14 mmol/L) que en el grupo con niveles altos de colesterol (mayores de 6.12 mmol/L).

Goiler, Peter y Andrew en 1995 (25) realizaron un estudio para determinar si existe una asociación entre niveles séricos bajos de colesterol e historia de intentos suicidas en pacientes psiquiátricos. Estudiaron una población de 650 sujetos entre 18 y 59 años de edad. Fué un estudio transversal con una sola toma sanguínea. Los varones con niveles de colesterol por debajo del percentíl 25, tuvieron dos veces más probabilidades de cometer un intento suicida de alta letalidad que los pacientes con niveles

séricos de colesterol por arriba del percentil 25. La asociación fué independiente del consumo de alcohol, severidad de la depresión o de la personalidad antisocial. Tal asociación se presentó sólo en individuos del sexo masculino.

Sin embargo, Maes, Delanghe y Meltzer en 1994 (26) realizaron un estudio para determinar si existe una relación entre los niveles séricos de colesterol libre, total y el porcentaje de esterificación del colesterol, con depresión o conductas suicidas. Estudiaron a un grupo de 47 pacientes deprimidos (depresión menor, depresión melancólica y depresión simple), 12 familiares de primer grado y los compararon contra un grupo control. No encontraron diferencias significativas en los niveles totales de colesterol total y libre entre los grupos. El porcentaje de esterificación del colesterol fué menor en pacientes deprimidos y en sus familiares que en los controles. No encontraron correlación alguna entre el porcentaje de esterificación y los síntomas suicidas.

¿Cómo se relacionan las conductas violentas con los niveles séricos de colesterol?. ¿Cuál es la relación entre el colesterol y los sistemas de neurotransmisión, particularmente serotoninérgicos?. Ambas preguntas han provocado el surgimiento de varias hipótesis que tratan de establecer una asociación causal entre estos fenómenos. La teoría que contempla que la fluidéz y la microviscosidad de la membrana celular son importantes en la fisiología de la célula pueden explicar tal asociación. Evidencias acerca de la dinámica de los componentes

de la membrana, sugieren fuertemente que la fluidéz, viscosidad y propiedades biológicas de la membrana plasmática son alcanzadas por medio de la acción coordinada de los lípidos y proteínas membranales. Las proteínas de la membrana quedan más expuestas al medio acuoso adyacente cuando la microviscosidad de los lípidos membranales se incrementa y quedan menos expuestas cuando la fluidéz es alta. De esta manera la microviscosidad lípidica afecta las funciones proteicas de la membrana tales como procesos de transporte, transmisión de señales, unión a receptores, actividad enzimática y fosforilación de proteínas. La proporción molar colesterol/fosfolípidos es el principal factor que determina la microviscosidad de la membrana. A mayor cantidad de colesterol se incrementa la viscosidad lípidica (Engelberg H. 1992) (27).

Heron y cols. (28) encontraron que cuando la microviscosidad de las membranas de las células cerebrales de ratón fué incrementada in vitro con colesterol, existió un incremento de hasta 5 veces en la unión de serotonina, indicando un incremento en la recaptura de éste neurotransmisor por parte de las células cerebrales.

La reducción del colesterol sérico puede reducir el colesterol de la membrana celular disminuyendo a su vez la microviscosidad lípidica, lo que disminuye a su vez la exposición de los receptores de serotonina lo que finalmente conduce a una menor cantidad de recaptura de serotonina. En vista del papel de la serotonina en el control de impulsos, esta cadena de eventos podría ser la vía por la cual la disminución del colesterol sérico puede

desencadenar una conducta suicida o violenta en individuos susceptibles (27).

Otras teorías proponen que un decremento en los niveles séricos de colesterol causan un incremento en la serotonina plaquetaria con una consecuente disminución de la serotonina plasmática y en el sistema nervioso central. (Barradas y cols. 1992) (29).

Salter propuso en 1992 (30) que una reducción en el consumo de colesterol va de la mano con una disminución con el consumo de grasas en general lo que lleva a una disminución de los ácidos grasos plasmáticos. Estos ácidos grasos compiten por la fijación a proteínas plasmáticas con el triptófano. Si los ácidos grasos disminuyen, entonces también disminuye el triptófano libre y consecuentemente existe una disminución en la síntesis de serotonina.

Severs N.J. afirma que las reducciones en los niveles séricos de colesterol encontradas en ensayos clínicos como el de Muldoon y cols. (1), son de entre 8% a 13.6% las cuales están dentro del rango fisiológico normal reportado en los estudios poblacionales. Parece poco probable que reducciones de esta magnitud produzcan un déficit de aporte lipídico a las membranas plasmáticas de las células nerviosas (31).

NEUROBIOLOGIA DE LA CONDUCTA SUICIDA:

Estimaciones recientes indican que existen alrededor de 31,000 suicidios por año en los Estados Unidos. La mayoría de estos suicidios ocurren en el contexto de un episodio depresivo mayor. Esquizofrenia, trastornos de personalidad, alcoholismo y abuso de sustancias constituyen otros trastornos psiquiátricos frecuentemente asociados al suicidio. Aproximadamente el 90% de las víctimas del suicidio padecen de un trastorno psiquiátrico y es raro que ocurra en personas mentalmente sanas. Por otro lado, muchos pacientes con trastornos psiquiátricos pueden experimentar ideación suicida pero no cometen suicidio. Esto da pie a las siguientes preguntas: ¿Qué es lo que distingue a los individuos con un trastorno mental que cometen suicidio de quienes no?. ¿Es probable que exista un factor o un grupo de factores comunes a todos los trastornos psiquiátricos que predisponen a los sujetos que los sufren a cometer suicidio, o cada trastorno mental posee factores específicos relacionados con el riesgo suicida? (32).

Neurobiología del suicidio consumado: En los estudios post mortem de víctimas del suicidio la mayoría de las investigaciones se han concentrado en el sistema serotoninérgico y en mucho menor grado en el sistema noradrenérgico. Sin embargo, otros sistemas de neurotransmisión como el GABAérgico, dopaminérgico, colinérgico, péptidos transmisores y neuromoduladores, han sido implicados en la neurobiología de la conducta suicida. Desafortunadamente, no se han realizado suficientes estudios para obtener conclusiones sólidas sobre su participación en éste fenómeno (32).

Se han realizado aproximadamente 14 estudios a la fecha sobre la concentración de serotonina (5-HT) y su metabolito más importante ácido 5 hidroxí- indol- acético (5-HIAA) en tejidos cerebrales de víctimas de suicidio (33). Cinco de siete estudios realizados a nivel de tallo cerebral en sujetos fallecidos por suicidio se encontraron reducciones de 5-HT y 5-HIAA. En contraste, estudios realizados en la corteza prefrontal encontraron una reducción de los niveles de 5-HIAA en sólo tres de ocho estudios, y ningún estudio encontró una reducción de serotonina. Estudios en otras regiones cerebrales han reportado reducciones en 5-HT o 5-HIAA en sólo cuatro de siete reportes. El grado de reducción parece ser similar en pacientes deprimidos, esquizofrénicos, con trastorno de la personalidad, y alcohólicos (Laguattuta y cols. 1992) (34). De manera similar, suicidios violentos no están asociados con un mayor grado de decremento en la serotonina que los suicidios no violentos (35). En suma, parece que existe evidencia de una modesta disminución de los niveles de 5-HT y 5-HIAA en el tallo cerebral de sujetos suicidas, la cual es independiente del diagnóstico psiquiátrico. Queda por establecerse si esta reducción también comprende a la corteza prefrontal.

El receptor de serotonina que ha recibido mayor atención es el transportador de serotonina. Se han publicado por lo menos 15 estudios de unión al transportador de serotonina o de unión de imipramina 3H en sujetos fallecidos por suicidio (33). Cuatro de estos estudios reportaron una disminución en la unión de imipramina. Ninguno de los estudios que han utilizado ligandos más específicos que la imipramina 3H, ha encontrado una reducción en

la unión al transportador de serotonina. Estudios de autorradiografía han encontrado que la reducción de la unión de cianoimipramina al sitio transportador, está confinada a las áreas corticales orbitales y prefrontal lateral.

En 1983 Mann y cols. (33) fueron los primeros en reportar un incremento del 44% en la unión de 3H spiroperidol al receptor 5-HT2 en la corteza prefrontal. Estos mismos autores replicaron los mismos resultados en 1986 y 1990. Esto confirmó que no sólo existía un incremento de la unión en el corteza prefrontal, si no también un número mayor de sitios de unión. Más aún, el grado de diferencia entre los suicidas y los controles parece ser mayor en la corteza prefrontal que en la temporal sugiriendo una especificidad regional. Sin embargo otros autores no han replicado estos resultados.

Se han publicado por lo menos cinco estudios que involucran a los receptores 5-HT1A de la corteza prefrontal en sujetos suicidas (33). De estos cinco estudios sólo dos han reportado un incremento de estos receptores en víctimas suicidas.

Los estudios post mortem que han medido las concentraciones de norepinefrina (NE) en la corteza y tallo cerebral han sido muy pocos lo que no permite sustentar conclusiones sólidas. No se ha encontrado ningún cambio en las concentraciones de NE en el tallo cerebral. Otros investigadores han examinado el LCE de sujetos con intento de suicidio con el objeto de evitar la degradación del neurotransmisor post mortem y así poder obtener un índice más

fiel de la actividad neuronal. Excepto por un par de estudios (36 y 37), la mayoría de investigaciones no han encontrado reducciones en la concentración de MHPG en el LCE de sujetos con intento de suicidio. La excreción urinaria de MHPG puede estar disminuída en sujetos con intento suicida (36 y 37).

Los estudios sobre unión a receptores Beta adrenérgicos han arrojado datos contradictorios. Por un lado Arango y cols. (38) en 1990 utilizando autoradiografía reportaron un aumento en la unión a receptores beta adrenérgicos por sus ligandos en sujetos que fallecieron por suicidio en comparación con los controles. Sin embargo, otros tres estudios no pudieron replicar estos hallazgos.

Neurobiología del Intento Suicida: Niveles reducidos de 5-HIAA en LCE parecen estar asociados con historia de intentos suicidas planeados, no impulsivos, así como con altos porcentajes de intentos suicidas con consecuencias físicas más graves. Originalmente se reportó que los niveles de 5-HIAA en LCE tienen una distribución bimodal en pacientes deprimidos (39), y que aquellos sujetos con menores niveles se distinguieron por tener una alta proporción de intentos suicidas más serios así como de un mayor número de intento suicidas durante el seguimiento. Diez estudios previos encontraron niveles de 5-HIAA en LCE más bajos en pacientes con trastorno depresivo mayor que intentaron suicidarse que en sujetos también deprimidos pero sin intento suicida (36 y 39). Sin embargo, otros cinco estudios no encontraron tal diferencia (40). Cuatro estudios han encontrado niveles disminuídos

de 5-HIAA en LCE de pacientes esquizofrénicos que intentaron suicidarse (40), así como también seis estudios de pacientes con trastornos de la personalidad y criminales violentos con intento suicida (41). En conclusión; a pesar de que existen algunas discrepancias, parece que efectivamente existe una asociación entre la conducta suicida con planeación y con daño físico más serio con niveles disminuidos de 5-HIAA en LCE (32).

Con respecto a la conducta suicida y los niveles en LCE de los metabolitos de la NE (ácido homovalínico HVA o Metoxi - Hidroxi Fenil - Glicol MHPG), no se ha encontrado un patrón consistente a lo largo de diferentes estudios. Algunos estudios han reportado niveles bajos de HVA en sujetos con intento suicida (36). Adicionalmente, no ha quedado claro si esta asociación está presente sólo en sujetos con depresión mayor o también en otras categorías diagnósticas. A diferencia del 5-HIAA en LCE, los niveles de HVA y MHPG no tienen una relación estadísticamente significativa con el grado de planeación y severidad del intento, lo que indica una selectividad bioquímica para esta correlación bioconductual (32).

Los niveles de 5-HIAA en LCE no correlacionan temporalmente con el intento suicida. Si tomamos en cuenta además que los niveles de 5-HIAA en LCE permanecen estables, esto podría sugerir que los niveles de este metabolito en LCE pueden ser un rasgo bioquímico que puede estar determinado genéticamente o como producto del desarrollo (42). Algunos estudios han sugerido que el riesgo suicida puede estar, al menos en parte, determinado por factores genéticos y familiares (43).

En suma: tanto la agresión autodirigida como la heterodirigida, pueden coexistir en un mismo individuo. Los correlatos bioquímicos de la agresión incluyen una actividad serotoninérgica disminuída y una actividad noradrenérgica y dopaminérgica aumentadas. Mientras la conducta impulsiva violenta tiene una correlación importante con la reducción de la actividad serotoninérgica, los intentos suicidas planeados y más graves, también parecen estar asociados a éste parámetro bioquímico (32).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En los últimos años se ha destacado la relación entre niveles séricos de colesterol bajos y un aumento en la morbilidad y mortalidad por causas violentas, entre ellas suicidio. Se ha intentado correlacionar el nivel sérico de colesterol con la severidad del intento suicida, con el sexo, con el efecto de la disminución de los niveles tras un tratamiento médico y con la severidad de la depresión. Sin embargo, los resultados son contradictorios e inconsistentes. Tampoco se ha aclarado la relación entre las concentraciones de lipoproteínas de alta y baja densidad con el intento suicida y la severidad de la depresión.

La mayoría de los estudios se han realizado en cohortes muy amplias de pacientes y a seguimientos largos. Sin embargo, estos estudios han sido realizados en poblaciones abiertas con sujetos en su mayoría varones y sin controlar factores tales como enfermedades físicas (diabetes mellitus o hipercolesterolemia), dieta, consumo de medicamentos o sustancias, índice de masa

corporal etc... todos ellos susceptibles de alterar los niveles de colesterol en plasma.

Por otro lado no se ha intentado correlacionar la función serotoninérgica directamente con la concentración de los lípidos ni tampoco con la letalidad del intento suicida.

Con el presente protocolo se intentó estudiar la relación que existe entre los niveles séricos de colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad, y triglicéridos con la severidad de un intento suicida reciente, el grado de desesperanza y la severidad del episodio depresivo mayor, así como comparar estos parámetros metabólicos en dos poblaciones de sujetos deprimidos, una con intento suicida y otra sin él. En una segunda fase del estudio se intentarán correlacionar estos resultados con la función serotoninérgica, medida a través de la serotonina plaquetaria.

De éste modo se propone proporcionar datos complementarios acerca de los mecanismos bioquímicos que entran en juego en ambos procesos psicopatológicos. Se plantea la hipótesis de que una disminución en los niveles séricos de colesterol total, así como en las lipoproteínas y triglicéridos pudiera tener una relación significativa con conductas violentas, en particular suicidio.

3. OBJETIVO

Siguiendo a Feinstein (44), todo objetivo de un estudio debe de incluir tres componentes: Estado basal, maniobra y estado final. En el presente estudio el objetivo es conocer las concentraciones de los lípidos en plasma en una muestra de pacientes con depresión mayor expuestos y no expuestos a un intento suicida reciente. El estado basal está compuesto por sujetos con depresión mayor, la maniobra es el intento suicida y el estado final son las concentraciones de lípidos es plasma.

4. MATERIAL Y METODOS:

4.1 CRITERIOS DE INCLUSION:

Se seleccionaron 16 sujetos de ambos sexos con una edad comprendida de entre 18 y 73 años que cumplieron con los criterios diagnósticos del DSM IV (45) para episodio depresivo mayor moderado a severo, único o recurrente y sin síntomas psicóticos, sin características atípicas ni catatónicas y que intentaron suicidarse durante el mes previo a la fecha de la entrevista. Adicionalmente, se seleccionó un grupo de pacientes de cualidades diagnósticas idénticas pareados por edad y sexo pero sin intento suicida reciente.

Todos aceptaron firmar la hoja de consentimiento voluntario después de haberseles informado verbalmente del carácter del estudio.

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyó a pacientes cuyas condiciones físicas se encontraban inestables tras el intento suicida. También fueron objeto de exclusión pacientes en los cuales existió evidencia clínica o paraclínica de alguna enfermedad médica general que potencialmente altere los niveles de lípidos en plasma Vg. enfermedades metabólicas, hepáticas, gastrointestinales, con grados severos de desnutrición, estados sépticos o sujetos que se sometieron recientemente a una intervención quirúrgica mayor.

Adicionalmente se evitó la participación en el estudio de sujetos con consumo importante de alcohol durante los tres meses anteriores a la fecha de la evaluación, con consumo de medicamentos que alteren los niveles de lípidos en plasma, pacientes embarazadas, pacientes no cooperadores a la entrevista, al llenado de los cuestionarios o a la toma de las muestras.

4.3 DISEÑO DE LA INVESTIGACION:

4.3.1 PROCEDEIMIENTO

El diseño corresponde a un estudio transversal y descriptivo. La duración del estudio se planeó a 12 meses, realizando un corte a seis meses para emitir un reporte preliminar.

Los sujetos se seleccionaron del servicio de urgencias, hospitalización o consulta externa de la división de servicios clínicos del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

En una primera evaluación se determinó el estado físico general del paciente tras el intento suicida (preselección). Una vez estabilizado, se determinó si cumplía con los criterios de inclusión del estudio. Se le realizó una historia clínica médica y psiquiátrica así como la solicitud de los exámenes de laboratorio y de gabinete pertinentes (selección) y prueba inmunológica de embarazo a mujeres en edad fértil. A los pacientes seleccionados se les explicó la naturaleza y procedimiento del estudio, y una vez entendido y aceptado, se les pidió que firmaran la hoja de consentimiento informado. Los médicos que obtuvieron el consentimiento por escrito aclararon los procedimientos, riesgos y beneficios, enfatizando que en cualquier momento es libre de retirarse del estudio y optar por otro tipo de tratamiento en la institución o fuera de ella. Posteriormente se optó por la hospitalización o el manejo ambulatorio según las necesidades de cada caso en particular. A los pacientes seleccionados y que aceptaron participar en el estudio se les aplicaron los siguientes cuestionarios: escala de depresión de Hamilton (46, 47 y 48), escala autoaplicada de Carroll (49), escala de desesperanza de Beck (50) y la escala de severidad del intento suicida de Beck (51).

Durante el estudio se les brindó monitoreo, vigilancia y manejo de su cuadro médico/psiquiátrico. Posteriormente se tomó una muestra de sangre periférica (10 ml) bajo ayuno de 8 horas como mínimo. La muestra se centrifugó en el laboratorio del IMP para dividirla en suero y plasma y se transportó inmediatamente al Instituto Nacional de la Nutrición clínica de diabetes unidad de

lípidos. El paciente quedó a cargo de los servicios clínicos de consulta externa y hospitalización del I.M.P.

5. OBSERVACIONES ETICAS:

El estudio se llevó a cabo bajo las normas específicas según el capítulo II del reglamento de la ley general en materia de investigación para la salud elaborada por la Secretaría de salud. Previa información de los riesgos y beneficios del estudio se le pidió al paciente firmar la hoja de consentimiento informado especialmente diseñada para el estudio. Los pacientes tuvieron la libertad de no aceptar su participación o de retirarse en cualquier momento del estudio.

6. RESULTADOS

6.1 DESCRIPCION DE LA MUESTRA

La muestra total estudiada hasta la fecha comprendió 16 sujetos que cumplieron los criterios del DSM IV para episodio depresivo mayor único o recurrente, moderado a severo y sin síntomas psicóticos, sin características atípicas o catatónicas. Diez sujetos habían cometido un intento suicida en el mes previo a la entrevista. La muestra total comprendió 6 sujetos del sexo femenino, siete sujetos casados, sólo cuatro con empleo remunerado y ninguno con alguna enfermedad física o consumo de algún medicamento que pudieran alterar las concentraciones séricas de lípidos.

El promedio de edad de la muestra de 16 pacientes estudiados hasta la fecha fué de 32.7 (DE 14.4) y una media de escolaridad en años de 11.68 (DE 3.9). El número de intentos suicidas previos para el total de la muestra fué de 1.3 (DE 2.1) y el número de cuadros afectivos de tipo depresivo previos para el total de la muestra fué de 2.1. (DE 2.1). El índice de masa corporal para toda la muestra fué de 18.74. El promedio de la concentración sérica de colesterol fué de 183.69 mg/dl (DE 35.38), de LDL 110.72 mg/dl (DE 30.49), de HDL 42.34mg/dl (DE 11.67) y de Triacilglicéridos de 115.31 mg/dl (DE 55.86).

El promedio de los puntajes totales en la escala de depresión de Hamilton fué de 23.2 (DE 5.6), de la escala de depresión de Carroll de 32.37 (DE7.8) y de la escala de desesperanza de Beck 10.1 (DE 5.9).

6.2 ANALISIS DE LOS RESULTADOS

En el análisis de varianza (ANOVA) no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes deprimidos (Con y sin intento suicida) en cuanto a las concentraciones séricas de colesterol, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad y traciilglicéridos (TABLA 1). La concentración promedio de colesterol sérico en pacientes deprimidos con intento suicida fué de 191.45 mg/dl (DE 39.8), mientras que para los sujetos deprimidos sin intento suicida fué de 170.76 mg/dl (DE 24.05) ($p = .272$).

Existió una tendencia en el grupo de sujetos con intento suicida a tener un mayor número de intentos suicidas previos (2.00, DE 2.49) en comparación con los sujetos sin intento suicida (0.16, DE 0.40), aunque la diferencia no alcanzó significancia ($p=.100$ y $p=.006$ respectivamente).) TABLA 1.

El índice de masa corporal calculado a través de la fórmula para obtener el Índice de Quetelet fué de 18.49 (DE 2.2) para los sujetos con intento suicida y de 19.16 (DE 1.6) para los sujetos sin intento suicida. Esta diferencia no fué estadísticamente significativa ($p= .540$) TABLA 1.

Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a los puntajes totales de las escalas de depresión de Hamilton y de Carroll. El puntaje de la escala de desesperanza de Beck fué de 13.00 (DE 4.9) para el grupo de pacientes con intento suicida y de 5.33 (DE 4.23) para el grupo de sujetos sin intento suicida. La diferencia fué estadísticamente significativa ($p < .007$). TABLA 1.

Al establecer las correlaciones se encontró que en el grupo de pacientes deprimidos con intento suicida la concentración sérica de trasilglicéridos obtuvo una correlación de 0.742 con el puntaje total de la escala de Hamilton y de 0.596 con el puntaje de la escala de Intento suicida (TABLA 2).

Por otro lado, en el grupo de pacientes deprimidos sin intento suicida se observó una correlación negativa entre las concentraciones de colesterol y el número de intentos suicidas previos (-0.739). Adicionalmente, las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad correlacionaron negativamente con el número de intentos suicidas previos (-0.680 y -0.763 respectivamente) TABLA 3.

Finalmente, al comparar las concentraciones de lípidos en ambos grupos de pacientes con las obtenidas para la población general durante el estudio nacional de enfermedades crónicas 1993 (52), se encontró que el grupo de pacientes deprimidos sin intento suicida tuvo una concentración menor de colesterol, LDL, HDL Y TAG a la reportada en dicha encuesta. TABLA 4. Así mismo, en el grupo de pacientes deprimidos con intento suicida, las concentraciones de TAG fueron menores que lo reportado en la encuesta nacional de enfermedades crónicas. TABLA 4.

7.-) DISCUSION

Es difícil sacar conclusiones definitivas en éste primer reporte dada la muestra pequeña de pacientes que se incluyeron en ésta primera fase del estudio. Sin embargo, existen algunas tendencias que merecen ser más estudiadas en las fases subsecuentes de éste trabajo. Llama la atención que, contrario a lo que mencionan algunos de los autores, el grupo sin intento suicida tuvo una

menor concentración sérica de colesterol que el grupo con intento suicida, y aún más, se encontró también por debajo de los valores reportados en la encuesta nacional de enfermedades crónicas. No sólo los valores de colesterol se encontraron bajos, también las concentraciones de LDL, HDL y TAG. Estos valores no se correlacionaron con el Índice de masa corporal en ninguno de los dos grupos.

No existió ninguna diferencia entre los puntajes de las escalas de severidad del intento suicida entre ambos grupos epro existió una fuerte correlación positiva entre la concentración de TAG y el puntaje total del HAM en pacientes con intento suicida.

Todos juntos, estos datos preliminares sugieren la tendencia a una alterción en los niveles de lípidos en pacientes deprimidos que parece no depender ni de el peso, talla, edad, sexo o severidad de la depresión, y que parece ser más marcada en sujetos sin intento suicida reciente.

No se observó correlación alguna entre las concentraciones séricas de lípidos y la severidad de la depresión, el grado de desesperanza ni con la severidad del intento suicida.

Finalmente, se encontraron correlaciones negativas importantes entre el número de intentos suicidas previos, las concentraciones de colesterol, LDL y HDL en sujetos sin intento suicida, lo que apoya aún más que, en éste grupo de pacientes, parece existir una variación del perfil de lípidos no observada en la población con un intento suicida reciente.

En resumén, no es posible sacar conclusiones de un estudio que se encuentra en fases tempranas de su realización. Estos datos interpretados con la mayor cautela, serán analizados nuevamente cuando se cuente con más sujetos en etapas posteriores de éste estudio.

TABLA 1 DIFERENCIAS ENTRE SUJETOS DEPRIMIDOS CON Y SIN INTENTO SUICIDA
ANOVA

	CON INTENTO MEDIA	CON INTENTO DE	SIN INTENTO MEDIA	SIN INTENTO DE
EDAD	33.6	16.9	31.3	10.9
N.I.S.P.*	2.0	2.4	0.1	0.40
N.C.A.P.**	3.2	2.0	0.3	0.51
I.M.C. ***	18.4	2.2	19.1	1.68
COLESTEROL	191.4	39.83	170.7	24.0
LDL	111.0	35.67	110.2	22.3
HDL	45.7	13.16	36.6	5.9
TAG	114.7	62.51	116.1	48.2
HAM D	22.6	6.5	24.3	4.22
CARROLL	33.5	8.5	30.5	6.8
ED ****	13.0&	4.9	5.3&	4.1
EIS *****	16.8	4.8	-	-

* Intentos Suicidas Previos, ** Cuadros Afectivos Previos

*** Indice de Masa Corporal, **** Escala de Dsesperanza

***** Escala de Intento suicida. & P <.007

TABLA 2. CORRELACION ENTRE PERFIL DE LIPIDOS, NUMERO DE CUADROS AFECTIVOS PREVIOS, INTENTOS SUICIDAS PREVIOS Y PUNTAJES EN ESCALAS DE DEPRESION EN SUJETOS CON INTENTO SUICIDA

	COLESTEROL	LDL	HDL	TAG
EDAD	0.196	0.115	0.123	0.111
N.I.S.P.*	0.494	0.597	0.324	-0.256
N.C.A.P.**	-0.222	-0.255	0.336	0.515
HAM-D	-0.094	-0.340	-0.003	0.742
CARROLL	-0.092	-0.431	-0.037	0.415
E.D. ***	0.163	0.100	-0.225	0.403
E.I.S ****	0.177	0.101	0.290	0.596
I.M.C.*****	0.017	-0.340	-0.362	0.198

*** Intentos suicidas previos, ** Cuadros afectivos previos**

***** Escala de desesperanza, **** Escala de intento suicida**

******* Indice de masa corporal. Coeficiente de correlación de Pearson**

**TABLA 3. CORRELACION ENTRE PERFIL DE LIPIDOS, NUMERO DE INTENTOS SUICIDAS PREVIOS
 NUMERO DE CUADROS AFECTIVOS PREVIOS Y PUNTAJES EN LAS ESCALAS DE DEPRESION
 EN SUJETOS DEPRIMIDOS SIN INTENTO SUICIDA**

	COLESTEROL	LDL	HDL	TAG
EDAD	0.376	0.365	-0.093	0.464
N.I.S.P.*	-0.739	-0.680	-0.763	-0.264
N.C.A.P.**	0.139	0.137	0.467	-0.135
HAM-D	-0.225	-0.187	-0.528	0.136
CARROLL	-0.051	0.009	-0.367	0.184
E.D.***	0.48	0.545	-0.193	0.591
I.M.C.****	-0.037	0.020	-0.127	0.002

***Intentos suicidas previos, ** Cuadros afectivos previos,
 *** Escala de desesperanza, **** Indice de masa corporal
 Coeficiente de correlación de Pearson.**

TABLA 4 CONCENTRACIONES DE LIPIDOS. MEDIA NACIONAL* Y SUJETOS DEPRIMIDOS.

	MEDIA NACIONAL	EDM CON INTENTO SUICIDA	EDM SIN INTENTO SUICIDA
COLESTEROL	182.4	191.45	170.76
LDL	116.4	111.03	110.21
HDL	38.8	45.73	36.68
TAG	213.7	114.78	116.18

*Encuesta nacional de enfermedades crónicas S.S.A. 1993.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-) Mooldon M.F., Manuck S.B., Matthews K.A. Lowering cholesterol concentrations and mortality: A quantitative review of primary prevention trails, Br Med J, 301: 309-314, 1990.
- 2.-) Law M., Wald N., Forst C. Letter, Br Med J, 301: 554, 1990.
- 3.-) Shaper A.G., Cook D.G.. Letter, Br Med J, 301: 554, 1990.
- 4.-) Strandberg T.E., Solamma V.V., Naukkarinen V.A. y cols. Long-term mortality after 5 year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men, JAMA, 226: 1225-1229, 1991.
- 5.-) Linberg G., Rastam L., Gullber B. y cols. Low serum cholesterol concentration and short-term mortality from injuries in men and women, Br Med J, 305: 227-279, 1992.
- 6.-) Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D. y cols. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trail, Arch Intern Med, 152: 1490-1500, 1992.
- 7.-) Pekkanen J., Nissien A., Punsar S. y cols. Serum cholesterol and risk of accidental or violent death in a 25 year follow-up: The Finish cohorts of seven countries study, Arch Intern Med, 149: 1589-1591, 1989.

8.-) Smith G.D., Shipley M.J., Marmot P.G. y cols. Lowering cholesterol concentrations and mortality, Br Med J, 301:552, 1990.

9.-) Chen Z., Peto R., Collins R. y cols. Serum cholesterol and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations, Br Med J, 303: 276-282, 1991.

10.-) Jacobs D., Blackburn H., Higgins M. y cols. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality association, Circulation, 86: 1046-1060, 1992

11.-) Kromhout D., Katan B.M., Menotti A. Serum cholesterol and long-term death rates from suicide, accidents or violence, Lancet, 340: 317, 1992.

12.-) Soubrie P. Reconsidering the role of the central serotonin neurons in human and animal behavior, Behav Brain Sci. 9: 319-363, 1986.

13.-) Asberg M., Traskman L., Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor?, Arch Gen Psychiatry, 33: 1193-1197, 1976.

14.-) Roy A. y Linnoila M. Suicidal behavior, impulsiveness and serotonin, Acta Psychiatr Scand, 78: 529-535, 1988.

15.-) Ringo D.L., Lindley S.E., Faull K.F. Cholesterol and serotonin: seeking a possible link between blood cholesterol and CSF-5HIAA, Biol Psychiatry, 35: 957-959, 1994.

16.-) Vikkunen M. Serum cholesterol in antisocial personality, Neuropsychobiology, 5: 27-30, 1979.

17.-) Vikkunen M. y Penntinen H. Serum cholesterol in aggressive conduct disorder: A preliminary study, Biol Psychiatry, 19: 435-439, 1984.

18.-) Vikkunen M. Serum cholesterol levels in homicidal offenders. A low cholesterol level is connected with a habitually violent tendency under the influence of alcohol, Neuropsychobiology, 10: 65-69, 1983.

19.-) Morgan R.E., Palinkas L.A., Barrett-Connor E.L. y cols. Plasma Cholesterol and depressive symptoms in older men, Lancet, 341: 75-79, 1993.

20.-) Simons L., Simons J., McCallum J. Serum lipids and depression, Lancet, 341: 433-434, 1993.

21.-) Strandberg T.E., Valvanne J., Tiluis R.S. Serum Lipids and depression, Lancet, 341: 433-434, 1993.

22.-) Dealberto M.J., Ducimetiere P., Minard F. Serum lipids and depression, Lancet, 341: 435, 1993.

23.-) Modai I., Valevski A., Shachar D. y cols. serum Cholesterol levels and suicidal tendencies in psychiatric inpatients, J Clin Psychiatry, 55: 252-254, 1994.

24.-) Sullivan P.F., Joyce P.R., Bulik C.M. y cols. Total cholesterol and suicidality in depression, Biol Psychiatry, 36: 472-477, 1994.

25.-) Goiler J.A., Marzuk P.M., Leon A.C. y cols. Low serum cholesterol level and attempted suicide, Am J Psychiatry, 152: 419-423, 1995.

26.-) Maes M., Delanghe J., Meltzer H. y cols. Lower degree of esterification of serum cholesterol in depression: Relevance for depression and suicide research, Acta psychiatr Scand, 90: 252-258, 1994.

27.-) Engelberg Hyman. Low serum cholesterol and suicide. Lancet, 339, 727-729, 1992.

28.-) Heron D.S., Sminitzky M., Hershkowitz M y cols. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes, Proc Natl Acad Sci USA, 77: 7463-7467, 1980.

29.-) Barradas M.A., Mikhailidis D.P., Wider A.F. Low serum cholesterol and suicide, Lancet, 339: 1169, 1992.

30.-) Salter M. Low serum cholesterol and suicide, Lancet, 339: 1169, 1992.

31.-) Severs N.J. Low serum cholesterol and suicide, Lancet, 339: 1001, 1992.

32.-) Mann J.J. Violence and Agression. Psychopharmacology: The fourth generation of progress, Bloom F.E. y Kupfer D.J. Eds, New York Raven press. 1995.

33.-) Mann J.J., Underwood M.D., Arango V. Postmortem studies of suicide, Biology of Schizophrenia and affective disease, Watson S.J. Ed. New York Raven press. 1994.

34.-) Lagattuta T.F., Henteleff R.A., Arango V. y cols. Reduction in cortical serotonin transporter site number in suicide victims in the absence of altered levels of serotonin, its precursors or metabolite, Soc Neurosci Abstr, 18: 1598, 1992.

35.-) Mann J.J., Marzuk P.M., Arango V. y cols. Neurochemical studies of violent and nonviolent suicide, Psychopharmacol Bull, 25: 407-413, 1989.

36.-) Argen H.M. Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid, Psychiatry Res, 3:225-226, 1980.

37.-) Argen H.M. depressive symptom patterns and urinary MHPG excretion, Psychiatry Res, 6: 185-196, 1982.

38.-) Arango V., Ernsberg P., Marzuk P.M., Chen J.S. y cols. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and Beta adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims, Arch Gen Psychiatry, 47: 1038-1047, 1990.

39.-) Asberg M., Thoren P., Traskman L. y cols. Serotonin depression. A biochemical subgroup within the affective disorders?, Science, 191: 478-480, 1976.

40.-) Westenberg H.G. y Verhoeven W.M. CSF monoamine metabolites in patients and controls: Support for a bimodal distribution in major affective disorders, Acta Psychiatr Scand, 78: 541-549, 1988.

41.-) Grander D.L., Lucas P.B., Cowdry R.W. CSF metabolites in borderline personality disorders compared with normal controls, Biol Psychiatry, 28: 247-254, 1990.

42.-) Oxenstierna G., Edman G, Iselius L. y cols. Concentrations of monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of twins and unrelated individuals. A genetic study, J Psichiatr Res, 20: 19-29, 1986.

43.-) Roy A. Family History of Suicide, Arch Gen Psychiatry, 40: 971-974, 1983.

44.-) Feinstein A.R. Clinical Epidemiology. The Architecture of clinical research. W.S. Saunders Company (Ed). 1985.

45.-) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4a. edición. American psychiatric association, Washington D.C., 1987.

46.-) Hamilton M. A Rating Scale for Depression, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 23: 52-62, 1960.

47.-) Hamilton M. Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness, B J Soc Clin Psychol, 6: 278-296, 1967.

48.-) Berlanga C. Cortes J., Bauer J. Adaptación y validación de la escala de depresión de Carroll en español, Salud Mental, 15: 36-40, 1992.

49.-) Carroll B.J., Feinberg M., Smouse P.E. The Carroll Rating Scale for Depression I. Development, Reliability and Validation, B J Psychiat, 138: 194-200, 1981.

50.-) Beck A.T., Weissman A., Lester D. y cols. The Measurement of Pessimism: The Hopelessness Scale, J Consul Clin Psychol, 42:861-865, 1974.

51.-) Beck A.T., Schuyler D., Herman I. Development of suicidal intent scales. Beck , Resnik and Lettiery. Ed. Charles Press. 45-56, 1974.

52.-) Tapia C.R., Rull J.R., Valles S.V. y cols. Encuesta nacional de enfermedades crónicas, S.S.A, en prensa, 1993.