

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS**  
**ESCUELA DE BIOLOGÍA**

**LA ASOCIACIÓN ENTRE SUICIDABILIDAD Y EL POLIMORFISMO  
DEL GEN TRANSPORTADOR DE SEROTONINA EN UNA MUESTRA  
DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL VALLE CENTRAL DE  
COSTA RICA**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN  
GENÉTICA HUMANA**

**SANDRA LILIANA HERNÁNDEZ SALÓN**

**SEDE RODRIGO FACIO**

**II-2009**

## Miembros del Tribunal

M.Sc. Henriette Raventós Vorst, Directora de tesis

---

Dr. Gustavo A. Gutiérrez Espeleta, Lector

---

Dr. Alejandro Leal Esquivel, Lector

---

M.Sc. Federico Bolaños, Miembro del Tribunal

---

Dra. Virginia Solís Alvarado, Presidenta del Tribunal

---

## **DEDICATORIAS**

A mi madre Vilma Lidia Salón A: cuyo amor a su familia y al estudio ha permitido mi desarrollo académico.

A mi compañero de vida: José Diego Rodríguez Quesada, el cual ha permanecido a mi lado alentándome, con el cual todo ha sido más fácil.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, el científico supremo y el mejor de los padres.

A mi madre por su apoyo, motivación, confianza y amor.

A mi compañero de vida José Diego por su amor y apoyo.

A Margarita Silva Benavides por su confianza y apoyo.

A mi tutora Henriette Raventós Vorst por su guía y paciencia.

A Javier Contreras por ser uno de los artífices de mi tesis.

A Gustavo por su apoyo y amistad.

A Alejandro Leal por su forma de ver la vida.

A Juan Bautista Chavarría por su tiempo.

A todos mis amigos.

## TABLA DE CONTENIDOS

Tabla de cuadros y figuras.....	4
Manifestaciones clínicas y etiológicas de la esquizofrenia.....	5
El suicidio: historia, factores de riesgo y el gen transportador de serotonina.....	7
Justificación.....	11
Objetivos.....	12
Hipótesis.....	12
Materiales y Métodos.....	13
RESULTADOS	
Características de la muestra de estudio .....	15
Variables demográficas y clínicas.....	17
Transportador de serotonina y suicidabilidad.....	23
DISCUSIÓN.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	30

## TABLA DE CUADROS y FIGURAS

Cuadro 1. Comparación de la escolaridad entre la muestra de estudio y la población general, de las personas con edades entre los 20-59 años.....	16
Cuadro 2. Porcentaje Características de la muestra de estudio, por sexo.....	17
Cuadro 3. Asociación entre suicidabilidad y las características demográficas analizadas .....	18
Cuadro 4. Asociación entre suicidabilidad y las características clínicas analizadas.....	19
Cuadro 5. Asociación entre intento suicida y las características demográficas estudiadas .....	21
Cuadro 6. Asociación entre intento suicida y las características clínicas estudiadas.....	22
Cuadro 7. Asociación entre el genotipo y suicidabilidad, intento suicida, y agresividad del intento suicida.....	18
Fig. 1. Comparación del porcentaje de desempleo, entre la muestra de estudio y la población general. para el año 2000.....	15
Fig. 2. Porcentaje de personas según género y edad de inicio de la esquizofrenia.....	18
Fig. 3. Porcentaje de personas, según el método utilizado para intentar suicidarse, en la muestra de estudio.....	20
Fig. 4. Porcentaje de personas que intentaron suicidarse, según sexo.....	20
Fig. 5. Porcentaje de personas que intentaron suicidarse, el genotipo.....	24

## **Manifestaciones clínicas y etiológicas de la esquizofrenia**

El término esquizofrenia proviene de los términos griegos “schizo” que significa división y “phrenos” que significa mente. Fue utilizado por primera vez por el psiquiatra Eugen Bleuler en 1911, en su artículo *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien* (Stotz-Ingenlath 2000). La prevalencia de este trastorno es de 0.87 en la población general (Perala *et al.* 2007), siendo en muchas regiones del mundo, como Estados Unidos de América, Canadá y Australia, mayor que la suma de todos los tipos de cáncer (Pisan *et al.* 2002). Aunado a la alta prevalencia de este desorden, la carga subjetiva del cuidado de estos pacientes por la familia es mucho mayor que la atribuida al cuidado de pacientes con enfermedades físicas (Magliano *et al.* 2006).

La esquizofrenia es una alteración que persiste durante un periodo no menor de 6 meses. Los síntomas característicos de este trastorno son: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico, aplanamiento afectivo, alogia o abulia. Para su diagnóstico se necesitan al menos dos de estos síntomas, las cuales deben durar al menos una parte significativa de un mes o menos si se ha tratado adecuadamente. Si las ideas delirantes son extrañas o una “voz” comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto o si dos o más “voces” conversan entre ellas, es suficiente para su diagnóstico; lo anterior según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales o DSM-IV por sus siglas en inglés, desarrollado por el American Psychiatric Association (APA).

Los síntomas se clasifican en positivos y en negativos. Los síntomas positivos parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales, mientras que los síntomas negativos parecen reflejar una disminución o pérdida de las funciones normales. Los síntomas positivos son alucinaciones (falsa percepción sensorial en ausencia de un estímulo externo), delirios (creencias erróneas), desorganización del lenguaje (descarrilamiento frecuente o incoherencia), comportamiento gravemente desorganizado o catatónico. Este último se caracteriza por una disminución de la respuesta al entorno, en el cual mantiene una postura rígida, falta de atención extrema (estupor catatónico), resistencia a obedecer órdenes o a ser movido (negativismo

catatónico), asumir posturas inapropiadas o extrañas o una actividad motora excesiva sin ningún propósito ni estímulo (agitación catatónica). Los síntomas negativos son aplanamiento afectivo, alogia y abulia. El aplanamiento afectivo es la poca expresividad emocional y se caracteriza por inmovilidad y falta de respuesta en la expresión facial del sujeto, contacto visual pobre y reducción del lenguaje corporal. La alogia es el empobrecimiento del pensamiento y de la cognición, que se refleja en una disminución de la fluidez y la productividad del habla. La abulia está caracterizada por una incapacidad para comenzar y mantenerse en actividades que tengan un propósito, la persona puede permanecer sentada durante largo tiempo y no mostrar interés por participar en actividades sociales o en el trabajo (Moore & Jefferson 2004, DSM-IV).

Se han descrito cinco subtipos: esquizofrenia simple o indiferenciada, hebefrénica o tipo desorganizado, paranoide, catatónica y residual. En la esquizofrenia tipo simple predominan los síntomas negativos. La esquizofrenia tipo desorganizado se caracteriza por afecto inapropiado, con risas sin motivo, comportamiento desorganizado, además los delirios y las alucinaciones son fragmentadas, la edad de aparición se encuentra entre los 15-25 años. La esquizofrenia paranoide presenta delirios y alucinaciones complejas, estos delirios pueden ser persecutorios, de grandiosidad o de tipo religioso. La esquizofrenia catatónica presenta disturbio motor, obediencia automática y/o negativismo extremo o mutismo. La esquizofrenia tipo residual se utiliza cuando el paciente ha tenido al menos un episodio de esquizofrenia, pero en el cuadro clínico actual no presenta síntomas positivos, si existen ideas delirantes o alucinaciones, estas no son muy pronunciadas y no se acompañan de una carga afectiva fuerte (DSM-IV).

## **El suicidio: historia, factores de riesgo y el gen transportador de serotonina**

El suicidio es la muerte autoinfligida intencionalmente, la cual se ha practicado por varias razones desde tiempos inmemoriales. En la antigüedad, este acto fue considerado de diferente manera según la cultura. El suicidio fue aceptado en muchas de las sociedades antiguas de Europa como la greco-romana, para los cuales la enfermedad, la vejez y el deshonor eran causas razonables (Seidel 1995). Los Galos, germanos y escandinavos consideraban el suicidio como un acto noble y de coraje, además para los escandinavos era preferible que morir por causas naturales, ya que estos no entraban al Valhalla (paraíso en la mitología nórdica) (Polatin 1939). En América, el mejor ejemplo de su aceptación fue la existencia de la Deidad Ixtab, diosa del suicidio en la sociedad Maya (Fisher 1999). Otro ejemplo son los inuit (esquimales), quienes creían que había un lugar especial en el cielo para aquellos que muriesen de esta forma (Polatin 1939). En Asia el mejor ejemplo, es el acto de seppuku en Japón (suicidio ritual) (Toyomasa 1980). Por el contrario, este fue condenado en las tribus africanas de la antigüedad (Pridmore *et al.* 2006), por la religión musulmana (Dervic *et al.* 2004) y por el cristianismo desde el inicio hasta nuestros días (Badhman 1998). Actualmente se sigue estigmatizando no solo al suicida sino también a su familia (Gillespie & Gillespie 2002).

Además del estigma, la familia y amigos del suicida también sufren daño emocional y económico. Actualmente constituye una de las principales causas de muerte, superando el número de decesos por homicidios (Reza *et al.* 2001), esto fue cierto para Costa Rica hasta el 2002, del 2003 hasta el 2007 la tasa de homicidios superó a la de suicidios (Anuario Policial 2007). Es la sexta causa de problemas de salud y discapacidad debido a las lesiones producidas por los intentos de suicidio, ya que se realizan entre 10 a 30 intentos por cada acto consumado (OMS 2002, Kessler *et al.* 2005).

Estrés en el ambiente familiar y escolar en el caso de adolescentes, problemas socioeconómicos, enfermedades físicas y mentales, maltrato psicológico, físico y/o sexual, violencia doméstica, separación parental o divorcio, aumentan el riesgo de

intento suicida en todas las etapas de la vida (Zacharakis *et al.* 2005, Pérez *et al.* 2007, Sharma *et al.* 2007, Nock *et al.* 2009). Los factores ambientales no suelen por sí solos predisponer a un comportamiento suicida. El ambiente interactúa con los genes en la determinación de dicha conducta. Evidencia de lo anterior es que aunque mucha gente ha vivido bajo el mismo ambiente estresante, solo un bajo porcentaje intenta quitarse la vida. Además, se ha encontrado agregación familiar, tanto en el intento suicida como en el suicidio consumado (Sorenson & Rutter 1991, Kim *et al.* 2005), susceptibilidad que no se puede explicar solo por la herencia común de desórdenes psiquiátricos (Fu *et al.* 2002, Melhem *et al.* 2007). Aunado a esto, la concordancia de suicidio consumado es mayor entre hermanos monocigóticos al compararlos al de gemelos dicigóticos, con lo cual se ha estimado una heredabilidad entre 30 al 55% (Voraces & Loibl 2007). Varios genes han mostrado asociación con el comportamiento suicida, entre ellos los genes implicados en la regulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y los sistemas noradrenal y serotoninérgico del sistema nervioso (Wasserman *et al.* 2007).

Variaciones en algunos genes del sistema serotoninérgico están relacionados con una menor disponibilidad de serotonina y con un aumento en la impulsividad, característica asociada a un mayor riesgo de suicidio (Fawcett 2001, Dumais *et al.* 2005, McGirr & Turecki 2008). En un estudio que se realizó con una muestra de fumadores, se encontró una relación entre la menor concentración de serotonina (5-HT) y mayor probabilidad de cometer suicidio (Malon *et al.* 2003). Pero no solo es importante la concentración sino también la actividad de este neurotransmisor, lo cual está mediado por el gen transportador de serotonina (conocido como SLC64A, SERT o 5-HTT), debido a que la magnitud y duración de la respuesta postsináptica de la serotonina depende de su transporte y liberación desde la neurona pre-sináptica (Hinney *et al.* 1997, Murphy *et al.* 2004).

El gen 5-HTT se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (Ramammorthy *et al.* 1993). Es un gen polimórfico, para el cual se han encontrado 14 alelos en una muestra de individuos caucásicos y japoneses (Nakamura *et al.* 2000). Codifica para una proteína transmembranal, la cual es regulada por receptores acoplados a proteínas G y vías mediados por proteínas kinasas (Prasad *et al.* 2005).

La importancia del gen 5-HTT sobre la interacción entre la serotonina y el ambiente es apoyado por investigaciones hechas en primates no humanos, en los cuales se encontró que una variación análoga a la de humanos, afecta el funcionamiento de la serotonina en el cerebro al interactuar con las experiencias de la infancia (Bennett *et al.* 2002). En humanos se ha encontrado asociación entre este gen y la respuesta del individuo a factores ambientales estresantes. En la muestra que se está utilizando en este estudio se encontró que este gen está asociado con el desarrollo de depresión en personas que sufren esquizofrenia (entendiendo la esquizofrenia como el factor estresante) (Contreras et al. en revisión).

Varios estudios han encontrado una asociación entre el gen 5-HTT y suicidabilidad (pensamiento, planes, gestos y/o intento suicida) o suicidio consumado. Uno de estos estudios encontró una menor unión en la corteza prefrontal de 5-HTT en suicidas al compararlos con el de individuos que murieron por otras causas (Mann *et al.* 2000). La mayoría de los estudios realizados con este gen se han centrado en un polimorfismo de la región promotora: los dos alelos más estudiados se designan como alelo corto o alelo S y alelo largo o alelo L. Se ha encontrado asociación entre el alelo corto y el suicidio en alcohólicos (Preuss *et al.* 2001) y entre una historia familiar de suicidabilidad y el genotipo homocigoto para el alelo corto (s/s) (Joiner *et al.* 2002). Uno de los estudios que observaron interacción de este gen con el ambiente en seres humanos, encontró que aquellas personas que sufrieron abusos durante la niñez y que tienen menor expresión de este gen tienen una mayor probabilidad de cometer suicidio. Además esta probabilidad cambió según el tipo de abuso que sufrió el individuo en la niñez, así aquellas personas que sufrieron abuso psicológico tenían un 3% de probabilidad de intentar suicidarse, y este porcentaje aumentó a 7% en los individuos que habían sufrido abuso físico (Roy *et al.* 2007). Esta asociación podría ser explicado por un aumento en el volumen pulvinar del tálamo (Young *et al.* 2008), y/o con una menor disponibilidad de este transportador en el cerebro (Bah *et al.* 2008).

Específicamente en la población esquizofrénica se ha realizado varios estudios de asociación entre el alelo corto del gen 5-HTT y suicidabilidad, los cuales han obtenido resultados contradictorios. Bondy *et al.* (2000), encontraron que más del 90% de las víctimas de suicidio de su muestra eran portadoras de al menos una copia de este

alelo. Campi *et al.* (2003), además de encontrar un mayor número de intentos suicidas en los portadores del alelo S, observaron un aumento en la severidad de los gestos suicidas (violencia y letalidad). Algunos de los estudios que no han encontrado asociación entre este alelo y suicidabilidad en su muestra de estudio (tanto en personas que padecen esquizofrenia como en la población general) son: Correa *et al.* (2004), Zalsman *et al.* (2005), Bellivier *et al.* (2000), Gorwood *et al.* (2000). La discrepancia en los diferentes estudios sugiere la existencia de otros genes que están asociados con este comportamiento autodestructivo.

El principal factor de riesgo para el suicidio es el de tener una historia de enfermedad mental (Chen 1995, Agerbo *et al.* 2002). En Estados Unidos, el 90% de las personas víctimas de suicidio tienen algún diagnóstico de enfermedad mental antes de su muerte (Mann *et al.* 1999), siendo en la población esquizofrénica donde se produce el mayor porcentaje de suicidios en las personas jóvenes. Se ha estimado que el 4.9% de los esquizofrénicos se suicidarán en algún momento de su vida (Palmer *et al.* 2005).

## **Justificación**

La muerte de una persona a la que se quiere es dolorosa y si ésta cometió suicidio es mucho más doloroso y difícil de superar. Además, si la persona no logra su cometido puede quedar con graves problemas de salud (según el método que haya utilizado), lo cual representaría una carga económica y emocional para la familia y el Estado.

La mayoría de suicidios se producen en individuos que padecen alguna enfermedad mental, constituyendo en la población esquizofrénica, la causa principal de muerte prematura. Por ello es de suma importancia encontrar marcadores genéticos que permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo de cometer suicidio. Esto con el propósito de utilizar tanto medicación que disminuya la suicidabilidad (e.g. clozapina), como proveer más recursos para apoyar a estos individuos y a sus familias, lo cual podrá mejorar la calidad de vida de todos los individuos involucrados.

## **Objetivo general**

Determinar si existe asociación entre el gen del transportador de serotonina y la suicidabilidad en la población del Valle Central de Costa Rica que padece esquizofrenia.

## **Objetivos específicos**

Determinar si existe diferencia entre las personas homocigotos para el alelo corto y los heterocigotos en cuanto a la característica de suicidabilidad.

Describir la muestra de estudio en cuanto a algunas variables demográficas, indicando si alguna de estas variables está asociada con suicidabilidad.

## **Hipótesis**

**H<sub>0</sub>:** No existe asociación entre el alelo corto del transportador de serotonina y suicidabilidad en la población esquizofrénica de Costa Rica.

**H<sub>1</sub>:** Existe asociación entre el alelo corto del gen transportador de serotonina y suicidabilidad en la población esquizofrénica de Costa Rica.

## **Materiales y Métodos**

### **Población**

Se estudiarán sujetos con el diagnóstico de esquizofrenia provenientes del Valle Central de Costa Rica. Estos sujetos son parte de los estudios sobre la genética de la esquizofrenia dirigidos por la Dra. Henriette Raventos y aprobados por el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica. En resumen, previo consentimiento informado, los sujetos fueron entrevistados con una entrevista semi-estructurada (DIGS), se entrevistó a un familiar cercano (FIGS) y se resumió el expediente médico. Toda esta información fue analizada por al menos dos expertos para llegar a un diagnóstico de consenso según el DSM-IV. Además se tomó una muestra de sangre para extracción de ADN y crear líneas celulares inmortales.

### **Definición de suicidabilidad**

En este estudio se utilizará el término suicidabilidad definido por McCloud *et al.* (2004), como el intento de suicidio o el diseño de planes para provocarse la muerte. Para definir quienes cumplen con este criterio, se revisarán las siguientes fuentes de información: DIGS, FIGS y expediente médico. Se define como suicidabilidad positiva si se encuentra alguna evidencia de intento o diseño de planes en cualquiera de estas tres fuentes.

### **Estudios genéticos**

El genotipo para el gen transportador de la serotonina fue realizado previamente (Contreras *et al.* en revisión). Brevemente, el ADN se extrajo mediante el protocolo usual para los estudios previos sobre la genética de la esquizofrenia (Escamilla *et al.* 2007). El tipo de 5HTTLPR se realizó mediante PCR en el laboratorio del Centro de

Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas, en San Antonio. En un volumen total de 15  $\mu$ L, se mezcló 1.8 mM de  $MgCl_2$ , 200 mM de dATP, dCTP and dTTP, 100 mM de dGTP y 7-deaza-dGTP, 0.96 unidades de la polimerasa AmpliTaq Gold (AmpliTaq Gold; Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA), 1.3  $\mu$ M de los imprimadores 5'GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y 5' GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC y 150 ng ADN genómico. El paso de desnaturalización duró 10 minutos a 95 °C, luego se realizaron 45 ciclos que consistieron de 30 s a 95°C, 30 s a 61°C y 1 min a 72°C, seguido por un paso final con una duración de 7 minutos a 72°C. Los productos de PCR fueron separados mediante un gel de agarosa al 2%, el cual se tiñó con bromuro de etidio y se observó con luz UV.

### **Análisis estadístico**

Los individuos se agruparon según su genotipo. Se utilizó la prueba  $X^2$  para determinar si existe asociación entre el alelo corto del transportador de serotonina y la ideación suicida. Asimismo se utilizó esta prueba para determinar si existe diferencia entre homocigotos y heterocigotos para esta característica. Esta prueba es una de las más utilizadas en estudios de caso-control donde las variables son categóricas (Turecki *et al*, 1999; Chong *et al*, 2000; Courtet *et a.*, 2003; Zalsman *et a.*, 2005; Sáiz *et al*, 2007). Los análisis se hicieron con valores absolutos, pero los gráficos muestran porcentajes.

## RESULTADOS

### Características de la muestra de estudio

La muestra de estudio está formada por 173 personas (124 hombres y 49 mujeres), siendo la diferencia entre sexos significativa ( $X^2=16.63$ ,  $gl=1$ ,  $p<0.001$ ). La edad promedio de los hombres es de 37.2 años y el de las mujeres es de 43.4 años, siendo la edad promedio de la muestra de 39 años. Debido a las dificultades en la recolección de los datos, no se obtuvo la información en el 100% de los casos, de las variables escolaridad, trabajo, estado civil y fumado. El porcentaje de desempleo de la muestra es significativamente mayor que el de la población general ( $X^2=129.22$ ,  $gl=1$ ,  $p<0.001$ ) (Fig. 1).

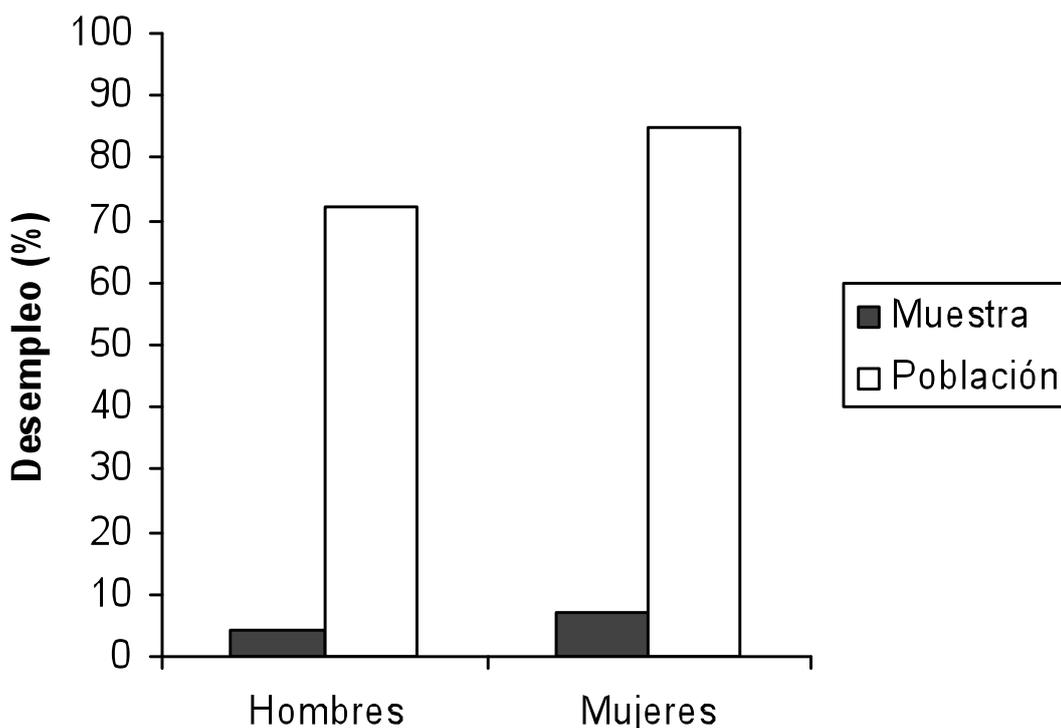


Fig. 1. Comparación del porcentaje de desempleo, entre la muestra de estudio y la población general. La información de la población se obtuvo de [www.mideplan.go.cr](http://www.mideplan.go.cr), para el año 2000.

En cuanto a escolaridad, el 24% (n=36) terminó el primer ciclo, el 31% (n=47) obtuvo el diploma de escuela, el 23% (n=35) llegó a tercer año de colegio, el 7.9 % (n=12) obtuvo el bachillerato, 9.2% (n=14) estuvo al menos en el primer año de universidad y solo el 4.6% (n=7) obtuvo un título de grado. No se encuentran diferencias en la escolaridad entre la muestra de estudio y la población general (Cuadro 1).

Cuadro 1. Comparación de la escolaridad entre la muestra de estudio y la población general, de las personas con edades entre los 20-59 años.

<b>Escolaridad</b>	<b>Muestra</b>		<b>Población</b>		<b>Estadística</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>gl</b>	<b>p</b>
Primaria	76	<b>55</b>	905 197	<b>44.9</b>			
Secundaria	43	<b>31</b>	559 236	<b>34.2</b>	1.18	2	<b>0.555</b>
Universidad	20	<b>14</b>	342 254	<b>20.9</b>			
<b>Total</b>	139	100	1 806 687	100			

De 167 personas con información sobre el estado civil, el 81% (N=135) nunca se habían casado o vivido en unión libre, el 9.5 % (N=16) tenían pareja en el momento de la entrevista, e igual porcentaje de personas habían terminado una relación sentimental. El 23% (n=40) son dependientes del licor, y el 13% (n=23) consumen algún tipo de droga ilícita (marihuana, cocaína y/o inhalantes). De 149 personas que tienen información sobre fumado, el 34% (n=59) fuma al menos un cigarrillo por día (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características de la muestra de estudio, por sexo.

<b>Características</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Muestra</b>	<b>Porcentaje</b>
Edad promedio en que se desarrolla la esquizofrenia	20,4	23,4	21.3	
Personas que desarrollan la esquizofrenia antes de los 18 años	46	9	55	<b>35</b>
Personas que desarrollan la esquizofrenia a los 18 años o mayor	66	38	104	<b>65</b>
Personas que nunca se habían casado	121	30	151	<b>80</b>
Suicidabilidad	73	26	99	<b>57</b>
Intento suicida	40	10	50	<b>29</b>
Fumado	50	9	59	<b>34</b>
Abuso o dependencia del licor	38	20	40	<b>23</b>
Drogas	22	1	23	<b>13</b>

Se define suicidabilidad como alguno de los siguientes aspectos: deseo de autoeliminación, desarrollo de planes para llevarlo a cabo y/o el intento suicida. El 57% de la muestra (n=99) ha presentado al menos el deseo de muerte. No se encontró asociación entre suicidabilidad y las variables demográficas analizadas (Cuadro 3). De las variables clínicas analizadas, solo se encontró asociación con la edad de inicio temprano de la esquizofrenia (Cuadro 4). La edad de inicio temprano de este trastorno está asociada también, al sexo masculino ( $X^2=7.08$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.008$ ) (Fig. 2).

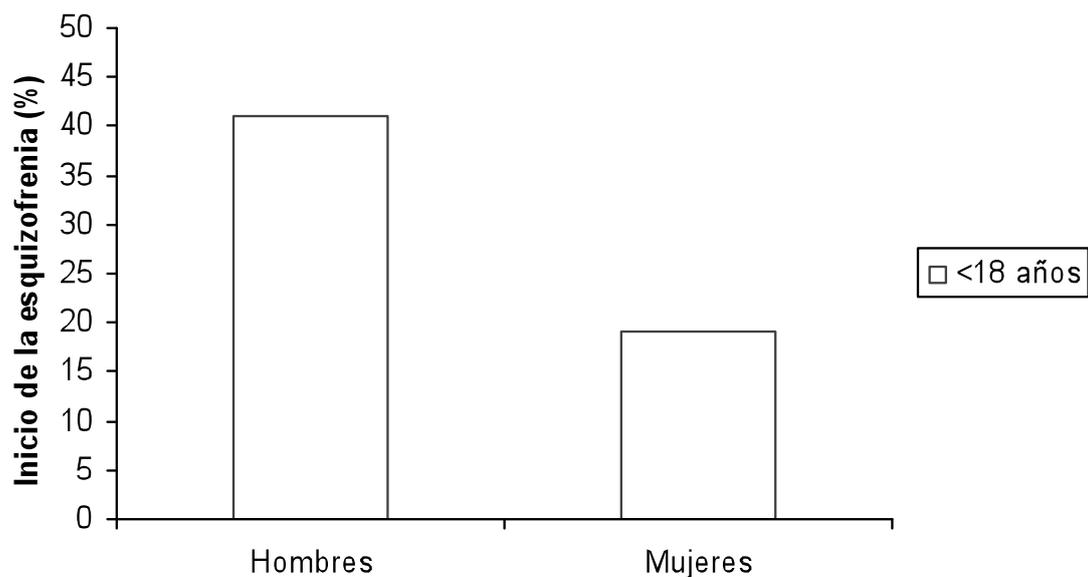


Fig. 2. Porcentaje de personas según género y edad de inicio de la esquizofrenia.

Cuadro 3. Asociación entre suicidabilidad y las características demográficas analizadas.

<b>Asociación entre suicidabilidad y características demográficas</b>					
<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>gl</b>	<b>p</b>
<b>Empleo</b>					
Con empleo	16	52	0,41	1	<b>0.520</b>
Sin empleo	53	58			
<b>Escolaridad</b>					
Primaria	49	58	1,43	2	<b>0.488</b>
Secundaria	23	49			
Universidad	13	62			
<b>Género</b>					
Femenino	26	53	0,484	1	<b>0.486</b>
Masculino	73	59			
<b>Estado civil</b>					
Nunca casados	77	57	0,107	1	<b>0.743</b>
Otros	20	61			

Cuadro 4. Asociación entre suicidabilidad y las características clínicas analizadas.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>gl</b>	<b>p</b>
<b>Edad de inicio de la esquizofrenia</b>					
Antes de los 18 años	38	69	3,892	1	<b>0.049</b>
18 años o mayor	55	53			
<b>Tabaquismo</b>					
Fuma	37	59	0.507	1	<b>0.476</b>
No fuma	46	53			
<b>Abuso o dependencia del licor</b>					
Si	25	63	0.591	1	<b>0.442</b>
No	74	56			
<b>Uso de drogas ilegales</b>					
Si	16	70	1.650	1	<b>0.199</b>
No	83	55			

De las personas con suicidabilidad, la mitad de ellas han intentado quitarse la vida (n=50). De estos, se tiene la información sobre el tipo de método utilizado en 44 de los casos. El método más usado fue la intoxicación por psicofármacos o por pesticidas, le siguen la utilización de arma blanca, el salto de altura o frente a vehículos en movimiento, el colgamiento (utilizado solo por varones), y solo una persona se prendió fuego (Fig. 3).

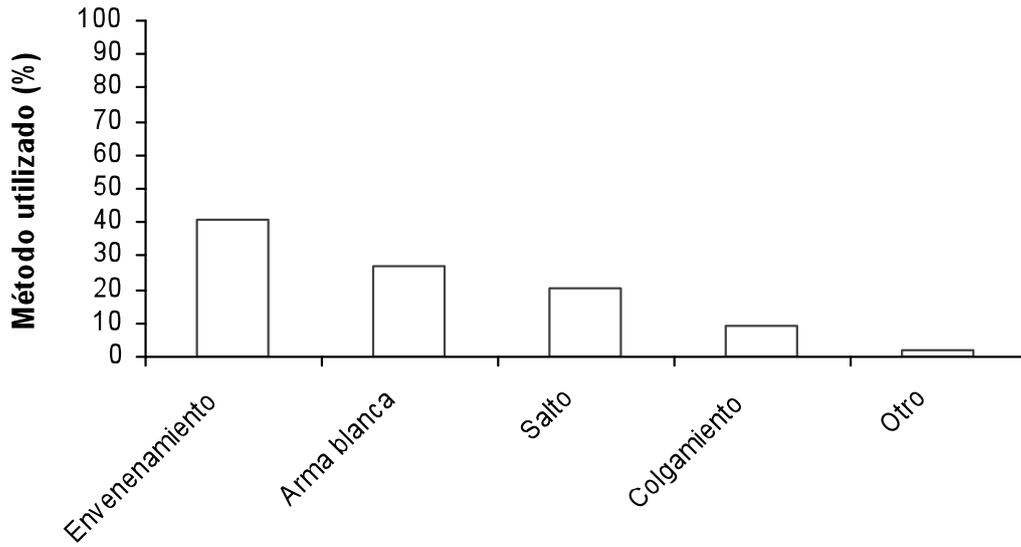


Fig. 3. Porcentaje de personas, según el método utilizado para intentar suicidarse, en la muestra de estudio.

No se encontró asociación entre las variables demográficas estudiadas y el intento suicida (Cuadro 5). Aunque se observa que los hombres tienden más a intentar suicidarse que las mujeres (Fig. 4).

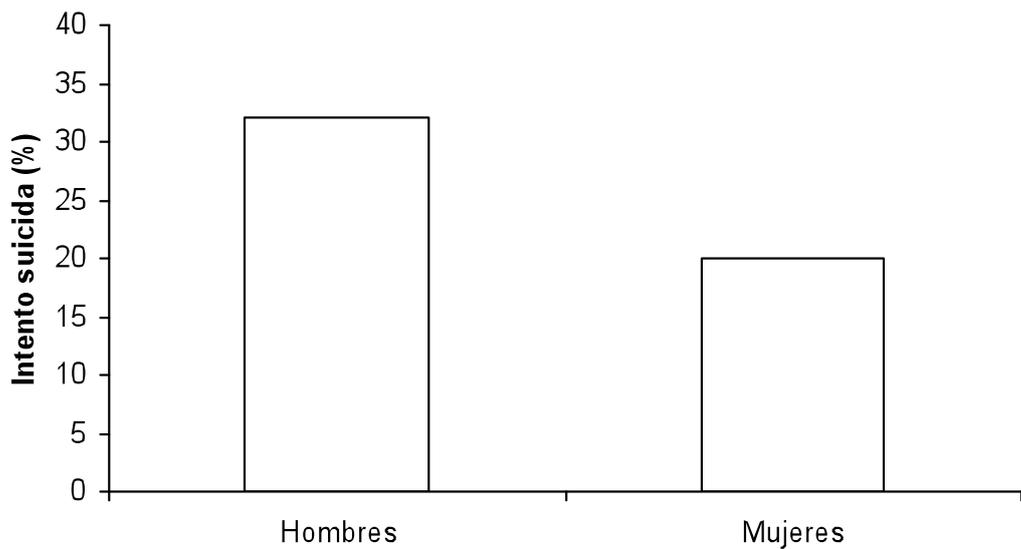


Fig. 4. Porcentaje de personas que intentaron suicidarse, según sexo.

Cuadro 5. Asociación entre intento suicida y las características demográficas estudiadas.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>gl</b>	<b>p</b>
<b>Empleo</b>					
Con empleo	8	28	0.00255	1	<b>0,96</b>
Sin empleo	37	36			
<b>Escolaridad</b>					
Primaria	25	30	0.313	2	<b>0,855</b>
Secundaria	14	30			
Universidad	5	24			
<b>Género</b>					
Femenino	10	20	2.4	1	<b>0,121</b>
Masculino	40	32			
<b>Estado civil</b>					
Nunca casados	44	33	2.36	1	<b>0,124</b>
Otros	6	19			

De las variables clínicas, la que está más asociada con el intento suicida fue el consumo excesivo del licor (abuso o dependencia), le sigue el consumo de drogas ilegales. No se encontró asociación con la edad de inicio de la esquizofrenia, ni con el fumado (Cuadro 6).

Cuadro 6. Asociación entre intento suicida y las características clínicas estudiadas.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>gl</b>	<b>p</b>
<b>Edad de inicio de la esquizofrenia</b>					
Antes de los 18 años	19	35	1.00	1	<b>0.316</b>
18 años o mayor	28	27			
<b>Tabaquismo</b>					
Fuma	22	35	1.636	1	<b>0.201</b>
No fuma	22	25			
<b>Abuso o dependencia del licor</b>					
Si	20	50	11.271	1	<b>0.001</b>
No	30	23			
<b>Uso de drogas ilegales</b>					
Si	11	48	4,62	1	<b>0.032</b>
No	39	26			

## Transportador de serotonina

El 35% (n=60) de la muestra son homocigotos para el alelo corto, el 46% (n=80) son heterocigotos y el 19% (n= 33) son homocigotos para el alelo largo. No se encontró asociación entre el genotipo y suicidabilidad o con el intento suicida, pero si con la agresividad del intento suicida (Cuadro 7).

Cuadro 7. Asociación entre el genotipo y suicidabilidad, intento suicida, y agresividad del intento suicida.

<b>Genotipo</b>	n	%	X <sup>2</sup>	gl	p
<b>Suicidabilidad</b>					
ss	32	53	0.928	2	<b>0.928</b>
sl	46	58			
ll	21	64			
<b>Intento suicida</b>					
ss	18	30	0.102	2	<b>0.102</b>
sl	18	22,5			
ll	14	42,4			
<b>Agresividad del intento suicida</b>					
ss	14	82,4	6.477	2	<b>0.039</b>
sl	6	40			
ll	6	50			

Al agrupar a los homocigotos para el alelo corto y los heterocigotos, no se encontró asociación entre el alelo corto y suicidabilidad, ni con la agresividad del intento suicida, pero si se encontró una asociación no significativa entre el genotipo homocigoto del alelo largo de este gen e intento suicida (Cuadro 8, Fig. 5).

Cuadro 8. Asociación entre el genotipo (agrupando los homocigotos para el alelo corto y los heterocigotos) y suicidabilidad, intento suicida, y agresividad del intento suicida.

<b>Genotipo</b>	n	%	X <sup>2</sup>	gl	p
<b>Suicidabilidad</b>					
ss/sl	78	55,7	0.685	1	<b>0.408</b>
ll	21	63,6			
<b>Intento suicida</b>					
ss/sl	36	25,7	3.629	1	<b>0.057</b>
ll	14	42,4			
<b>Agresividad del intento suicida</b>					
ss/sl	20	62,5	.564	1	<b>0.453</b>
ll	6	50.0			

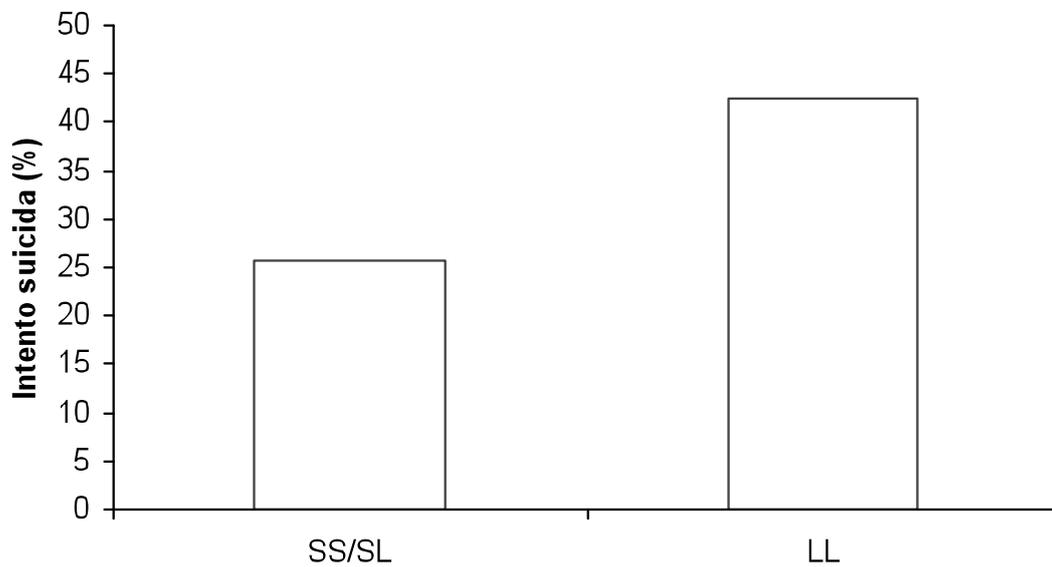


Fig. 5. Porcentaje de personas que intentaron suicidarse, el genotipo.

## DISCUSIÓN

La diferencia significativa en el porcentaje de personas según género en esta muestra, se puede deber a que fueron tomados del Hospital Nacional Psiquiátrico en el cual se atienden los casos más severos. En el caso de las personas que padecen esquizofrenia, un alto porcentaje son internadas por mostrar comportamiento agresivo contra otras personas o contra si mismos. Al igual que lo descrito por Steinert, los varones muestran mayor agresividad que las mujeres (Steinert *et al.* 1999). Sin embargo, también se observa que más varones que mujeres fueron atendidos por síntomas psicóticos en la consulta externa de la Caja Costarricense de Seguro Social (OPS 2004).

No se encontró diferencias en la escolaridad entre la muestra de estudio y la población general, posiblemente porque la enfermedad se inicia en la mayoría de los casos después de los 15 años, siendo en esta edad donde más del 50% de la población general también abandona los estudios académicos. En cambio, la diferencia en el porcentaje de personas que tienen un trabajo formal remunerado es abrumadora, debido a que es después de esta edad (generalmente después de los 18 años) cuando un gran porcentaje de la población general empieza a trabajar. Las personas con esquizofrenia no logran insertarse en el mercado laboral o renuncian debido al deterioro neurocognoscitivo que sufren, lo que dificulta su desempeño laboral (Bell & Bryson 2001). El porcentaje de personas desempleadas de esta muestra, es similar a las encontradas en otros países (Melle *et al.* 2000, Rosenheck *et al.* 2006, Salkever *et al.* 2007). Una limitación de este estudio fue que en el DIGS, en la sección de trabajo, no había ninguna pregunta que permitiera identificar si la persona trabaja en el sector formal o en el informal, por lo cual se tuvo que tomar todos los casos como trabajo formal. Es posible que la diferencia con respecto a la población general fuera aun mayor si no contabilizáramos el sector informal.

El porcentaje de personas que nunca se han casado o convivido en unión libre, se encuentra dentro del ámbito de la literatura consultada para las personas con esquizofrenia, el cual va desde 51% hasta 89% (Gupta *et al.* 1998, Arango *et al.* 1999, Fennig *et al.* 1999, Dixon *et al.* 2001). Este porcentaje tan elevado de personas que nunca se han casado o vivido en unión libre, podría deberse a la limitación y/o el

deterioro en la habilidad para iniciar y/o mantener relaciones con otras personas, debido a la presencia de síntomas negativos, depresión y/o deterioro neuro-psicológico (Bowie *et al.* 2006).

La asociación entre suicidabilidad y edad de inicio temprano de la esquizofrenia que encontramos en este estudio, ha sido también descrita en otros países (Schwartz & Cohen 2001). Se sugiere que esta asociación puede deberse a la desesperanza en cuanto al futuro y tener una vida con significado. Son aquellas personas que están concientes sobre su enfermedad las que presentan mayor suicidabilidad (Schwarz 2000, Kim *et al.* 2003). Lo anterior es apoyado por muchas investigaciones que han encontrado que la desesperanza es la variable más importante asociada con suicidabilidad, tanto en pacientes que sufren esquizofrenia (Clarke & Kissane 2002, Kim *et al.* 2003, Terrier *et al.* 2004), para los cuales la felicidad es parte de esta variable (Noh *et al.* 2008), como en la población general (Stewart *et al.* 2005, Acosta *et al.* 2008).

El porcentaje de intento suicida de la muestra de estudio es similar al encontrado en otras investigaciones, así el 27.3 % de la muestra de Radomsky *et al.* (1999) de personas con esquizofrenia intentó suicidarse. Este porcentaje según el género es diferente al de la población general, en la cual las mujeres presentan más del doble de intento suicida que los varones (Weissman *et al.* 1999, Joe & Marcus 2003). En esta muestra no se encuentra una diferencia significativa entre géneros, lo cual es consistente con otros estudios realizados con personas que padecen esquizofrenia (Young *et al.* 1998, Harkavy *et al.* 1999, Radomsky *et al.* 1999, Krakowski & Czobor 2004, Barak *et al.* 2004, Harvey *et al.* 2008), aunque se observa una tendencia mayor en varones. Este mayor porcentaje de intento suicida en los varones, con respecto a la población general, podría asociarse a que la edad de inicio de la esquizofrenia es más temprana que en las mujeres (Hafner 2003, Tang *et al.* 2007, Riecher-Rossler 2007), lo cual se ha encontrado que aumenta el riesgo de intento suicida (Gupta *et al.* 1998, Harkavy *et al.* 1999, Muller *et al.* 2005). La asociación entre edad de aparición de la esquizofrenia e intento suicida no se encontró en esta muestra, lo cual podría deberse al tamaño de la muestra de estudio. Sin embargo, si se encontró una asociación entre la edad de aparición de la esquizofrenia y suicidabilidad, lo cual implica además del intento

suicida, gestos y planes, lo cual es uno de los síntomas iniciales de este trastorno y siempre antecede al intento (Correl *et al.* 2007).

La edad de inicio más temprano en los varones, podría deberse a que estos muestran un comportamiento más agresivo que las mujeres (Steinert *et al.* 1999). Por el comportamiento más agresivo, serían llevados a cuidados psiquiátricos, en forma más temprana que las mujeres, y por lo tanto la edad promedio en que son diagnosticados con este trastorno, sería menor que en el género femenino. Si esto fuese correcto, sería otra variable la que incidiría en la diferencia de la razón de intento suicida entre géneros, entre la población general y la muestra.

El tipo de método utilizado depende de que es lo que está más al alcance de la persona (Ohberg *et al.* 1995, Cantor & Baume 2002), por esto al ser Costa Rica un país con un buen sistema de salud, el método que tienen los pacientes al alcance, son los antipsicóticos. Asimismo es por ello que ninguno de las personas de esta muestra utilizó un arma de fuego, ya que en Costa Rica para el 2005 existían 149 000 armas registradas, lo cual indica que el 3.7% de la población posee un arma de este tipo (Arias 2006), al contrario de países como Estados Unidos, en el cual más del 33% de los hogares cuenta con al menos un arma de este tipo (Millar & Hemenway 2008).

El abuso y/o la dependencia del licor es el factor que está más asociado con intento suicida en esta muestra. El licor es un factor importante en el riesgo de intento suicida no solo en individuos que padecen esquizofrenia, sino en la población general (Pirkola *et al.* 2000, Wagman *et al.* 2001, Bhugra & Desai 2002, Waern 2003, Veranic & Pregelj 2008, Wojnar *et al.* 2008). Se ha encontrado, que el uso continuo de este estimulante produce en el cerebro de ratas, cambios en la expresión génica a largo plazo, produciendo entre otros cambios, una sobrerregulación de la enzima monoamino oxidasa A (MAO). Esta enzima aumenta la degradación de la serotonina (Rimondini *et al.* 2002), y la disminución de este neurotransmisor se ha asociado a una disminución de la liberación del factor de crecimiento derivado de la astrogliia (S-100). Se ha sugerido que esta disminución del factor S-100 tiene un efecto sobre la diferenciación de las neuronas (Tagliaferro *et al.* 2002), lo cual podría producir el deterioro en la capacidad para resolver problemas, el aumento de la impulsividad y/o el aumento de la agresividad

(Heeringen 2003, Brady 2006, Sher 2007). Se ha observado que estas características aumentan la probabilidad y letalidad del intento suicida (Oquendo *et al.* 2003).

Tanto el desempleo, como el estado civil (ser soltero) en varones, son factores asociados a intento suicida en la población general (Lewis & Sloggett 1998, Blakely *et al.* 2003, Qin *et al.* 2003). Estas asociaciones no se encontraron en la muestra de estudio y es consistente con estudios realizados en muestras de personas que sufren esquizofrenia, realizados en otros países (Sinclair *et al.* 2004, Hawton *et al.* 2005). Esto podría ser, porque más del 60% de los individuos con esta enfermedad son desempleados y solteros, por lo cual podría no notarse una asociación.

El consumo de drogas ilegales, es un factor de riesgo para el intento suicida (Gut-Fayand *et al.* 2001, Hawton *et al.* 2005, Altamira *et al.* 2007). No se observó diferencia entre las drogas utilizadas (marihuana, cocaína e inhalantes) y el intento suicida. Esto podría ser porque, cualquiera de estas drogas puede inducir síntomas psicóticos (Weir 2001, Farrel *et al.* 2002, Arendt *et al.* 2005), en la población general y agrava estos síntomas en las personas que tienen esquizofrenia (Johns 2001). Se ha encontrado que la psicosis aumenta el riesgo de intento suicida (Nordentoft *et al.* 2002).

Varios estudios han encontrado una asociación entre el número de cigarrillos fumados por día y el intento suicida, aumentando el riesgo de intento suicida a más del doble, en aquellas personas que fumaban más de 20 cigarrillo por día, cuando se les comparaba con las personas que no fumaban (Miller *et al.* 2000, Malone *et al.* 2003). En esta muestra, había solo 11 personas que fumaban más de un paquete por día (aunque 8 intentaron suicidarse), por lo cual se agrupó las personas como fumadoras y no fumadoras, y al hacer esto no se encontró asociación.

El alelo largo del transportador de serotonina tiene variantes nucleotídicas funcionales, que se les designa  $L_A$  y  $L_G$ .  $L_G$  tiene una expresión similar al del alelo corto o  $s$  (Praschak-Rieder *et al.* 2007), por lo cual se debería agrupar con el alelo  $s$ , cuando se hacen los diferentes análisis. Debido a limitaciones presupuestarias, no se pudo hacer el genotipo de esta otra variante, por lo cual para el presente trabajo se realizaron solamente los siguientes análisis, primeramente se sometió a prueba la hipótesis de

asociación de diversas variables independientes con cada uno de los genotipos y, luego se realizó este análisis agrupando los homocigotos dominantes con los heterocigotos.

En el primer análisis no se halló asociación del alelo corto con suicidabilidad o con intento suicida, pero sí con la agresividad del intento suicida, lo cual ha sido también encontrado en otras poblaciones (Bellivier *et al.* 2000, Bayle *et al.* 2003). Los investigadores Lin & Tsai (2004) encontraron esta asociación en suicidio consumado. En el segundo análisis no se encontró asociación del alelo s con ninguna de las variables, pero al contrario de lo esperado, se encontró una asociación aunque no significativa entre el alelo largo y el intento suicida, lo cual es concordante con un estudio realizado en una muestra de personas de origen croata y eslavo (Hranilovic *et al.* 2003) y otro realizado con personas de origen ruso (Gaysina *et al.* 2006).

Tres hipótesis que podrían explicar la asociación entre el alelo largo e intento suicida observado en esta muestra son: 1. que este alelo aumenta la severidad de los síntomas en las personas que sufren esquizofrenia (Goldberg *et al.* 2009), lo cual podría aumentar la tendencia al intento suicida, 2. podría deberse a la presencia de otros polimorfismos que modifiquen la expresión de este gen De Luca y colaboradores (2006) encontraron asociación entre intento suicida y un VNTR encontrado en el segundo intrón de este gen, 3. que este gen no sea el que participa en la suicidabilidad, sino un gen que está en desequilibrio de ligamiento con este (como son los genes ERK5 y el CRHR1, os cuales se han asociado a intento suicida (Dwivedi *et al.* 2007, Wasserman *et al.* 2008

En síntesis, en este trabajo se logró demostrar una asociación, entre la edad de inicio temprano de la esquizofrenia y la suicidabilidad, y el intento suicida con el abuso o dependencia del licor y/o el consumo de drogas ilegales (marihuana, cocaína o inhalantes). Además, se encontró que el alelo corto del transportador de serotonina no está asociado a suicidabilidad en esta muestra, pero si con la violencia del intento suicida. También se halló que los varones desarrollan la esquizofrenia a una edad promedio más temprana y tienen una tendencia mayor a intentar suicidarse que las mujeres, que la población con esquizofrenia en Costa Rica está desempleada y que la mayoría no logran desarrollar o mantener una relación de pareja.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Acosta, F., E. Aguilar, M. Cejas, R. Gracia, A. Caballero & S. Siris. 2008. A prospective study of the psychopathological variables associated with suicidality among schizophrenic patients. *Actas Esp. Psiquiatr.* 36:00-00

Agerbo, E., M. Nordentoft & P. Mortensen. 2002. Familial, psychiatric, and socioeconomic risk factors for suicide in young people: nested case-control study. *Brit. Med. J.* 325: 74-79.

Anuario policial 2007. Departamento de planificación. Sección de estadística. Organismo de Investigación Judicial. Costa Rica.

Altamura, A., E. Mundo, R. Bassetti, A. Green, J. Lindenmayer, L. Alphas & H. Meltzer. 2007. Transcultural differences in suicide attempters: analysis on a high-risk population of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr. res.* 89:140–146

American Psychiatric Association. 1994. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. (MASSON, S.A, Trad. 1995). Barcelona, España. 897 p.

Arango, C., A. Calcedo, T. Gonzalez & A. Calcedo. 1999. Violence in inpatients with schizophrenia: A prospective study. *Schizophren. Bull.* 25: 493-503

Arendt, M., R. Rosenbeg, L. Foldager, G. Perto & P. Jorgensen. 2005. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry.* 187: 510-5

Arias: Foundation for Peace and Human Progress. The face of urban violence in Central America. 2006. San José, Costa Rica

Badhman, P. 1998. Euthanasia and the christian understanding of God. *Stud. Christ. Ethics* 11: 1-12.

Bah, J., M. Lindstrom, L. Westberg, L. Manneras, E. Ryding, S. Henningsson, J. Melke, I. Rosén, L. Traskman & E. Eriksson. 2008. Serotonin transporter gen polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. *Psychiatry Res.* 162: 221-9

Baraka, B., C. Knoblerb & D. Aizenbergc. 2004. Suicide attempts amongst elderly schizophrenia patients: a 10-year case-control study. *Schizophr. Res.* 71: 77-81

Barnes T, S. Mutsatsa, S. Hutton, H. Watt & E. Joyce. 2006. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *B. J. Psych.* 188: 237-242.

Bayle, F., S. Leroy, D. Gourion, B. Millet, J. Olie', M. Poirier & M. Krebs. 2003. 5HTTLPR Polymorphism in schizophrenic patients: further support for association with violent suicide attempts. *Am. J. Med. Genet.* 119B: 13–17

Bell, M & O. Bryson. 2001. Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement? *Schizophrenia Bulletin*, 27:269-79

Bellivier, F., A. Szoke, C. Henry, J. Lacoste, C. Bottos, M. Nosten-Bertrand, P. Hardy, F. Rouillon, J. Launay, J. Laplanche & Leboyer. 2000. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol. Psychiatry* 48: 319-22

Bennett, A., K. Lesch, A. Heils, J. Long, J. Lorenz, S. Shoaf, M. Champouw, S. Suomit, M. Linnola & J. Higley. 2002. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol. Psychiatr.* 7: 118-122

Bhugra, D & M. Desai. 2002. Attempted suicide in South Asian women. *Advances in Psychiatric Treatment.* 8: 418–423

Blakely, T., D. Collings & J. Atkinson. 2003. Unemployment and suicide. Evidence for a causal association? *J. of Epidemiol. Community Health.* 57:594-600

Bondy, B., A. Erfurth, S. Jonge, M. Krüger & H. Meyer. 2000. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol. Psychiatry*. 5: 193–195.

Bowie, C., A. Reichenberg, T. Patterson, R. Heaton, P. Harvey. 2006. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 163:418-425

Brady J. 2006. The association between alcohol misuse and suicidal behaviour. *Alcohol & Alcoholism*. 41: 473-8

Campi-Azevedo, A., W. Bosen, M. De, M. Romano-Silva & H. Correa. 2003. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicidal behavior. *Mol. Psychiatry*. 8: 899–900.

Cantor, C & P. Baume. 2002. Access to methods of suicide: what impact? *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 32: 8-14

Cheng, A. 1995. Mental illness and suicide: a case-control study in East Taiwan. *Arch. Gen. Psychiat*. 52: 594-603

Chong, S., W. Lee, C. Tan, A. Tay, A. Chan, E. Tan. 2000. Attempted suicide and polymorphism of the serotonin transporter gene in Chinese patients with schizophrenia *Psychiatry Res*. 97: 101-106

Clarke, D & D. Kissane. 2002. Demoralization: its phenomenology and importance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 36:733-742

Contreras, J., L. Hare, B. Camarena, D. Glahn, A. Dassori, R. Medina, S. Contreras, M. Ramirez, R. Armas, R. Muñoz, R. Mendoza, H. Raventos, A. Ontiveros, H. Nicolini, R. Palmer & M. Escamilla. 2009. The serotonin transporter 5-HTTTPR polymorphism is associated with current and lifetime depression in persons with chronic psychotic disorders. *Acta Psychiatr. Scand*. 119:117-27

Correa, H., A. Campi-Azevedo, L. De Marco, W. Boson, M. Viana, M. Guimaraes, E. Costa, D. Miranda & M. Romano-Silva. 2004. Familial suicide behaviour: association with probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism. *Acta Psychiatr. Scand.* 110: 459–464.

Correl, C., J. Penzner, A. Frederickson, J. Richter, A. Auther, C. Smith, J. Kane & B. Cornblatt. 2007. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophrenia Bull.* 33: 703-714

Courtet P, C. Buresi, M. Abbar, P. Baud, J. Boulenger, D. Castelnaud, D. Mouthon & A. Malafosse. 2003. No association between non-violent suicidal behavior and the serotonin transporter promoter polymorphism. *Am. J. Med. Genet.* 116B:72–76

De Luca, V., G. Zai, S. Tharmalingam, A. Bartolomeis, G. Wong & J. Kennedy. 2006. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 16: 268-71

Dervic, K., M. Oquendo, M. Grunebaum, S. Ellis, A. Burke, J. Mann. 2004. Religious Affiliation and Suicide Attempt. *Am. J. Psychiatry* 161: 2303–2308.

Dixon, L., L. Green-Paden, J. Delahanty, A. Lucksted, L. Postrado & J. Hall. Variables associated with disparities in treatment of patients with schizophrenia and comorbid mood and anxiety disorders. *Psychiatr. Serv.* 52:1216–1222.

Dumais, A., A. Lesage, M. Alda, G. Rouleau, M. Dumont, N. Chawky, M. Roy, J. Mann, C. Benkelfat, G. Turecki Risk. 2005. Factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *Am. J. Psychiatry* 162: 2116–2124.

Ertugrula, A., J. Kennedy<sup>b</sup>, M. Masellis<sup>b</sup>, V. Basile<sup>b</sup>, K. Jayathilakea & H. Meltzer. 2004. No association of the T102C polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with suicidality in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 69: 301-305.

Escamilla, M., A. Ontiveros, H. Nicolini, H. Raventós-Vorst, R. Mendoza, R. Medina, R.

Muñoz, D. Levinson, J. Peralta, A. Dassori & L. Almasy. 2007. A genome-wide scan for schizophrenia and psychosis susceptibility loci in families of Mexican and Central American ancestry. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet.* 144:93-9.

Farrell, M., P. Bebbington, T. Brugha, J. Coid, R. Jenkins, G. Lewis, H. Meltzer, J. Marsden, N. Singleton & C. Taylor. 2002. Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners. *Br J Psychiatry*. 181:393-8

Fawcett, J. 2001. Treating impulsivity and anxiety in the suicidal patient. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 932: 94.

Fennig, S., J. Raninwitz & S. Fennig. 1999. Involuntary first admission of patients with schizophrenia as a predictor of future admissions. *Psychiatric Services* 59:1049–1052

Fisher, L. 1999. *Gods and goddesses of the ancient Maya*. New York: Holiday House.

Fu, Q., A. Heath, K. Bucholz, E. Nelson, A. Glowinski, J. Goldberg, M. Lyons, M. Tsuang, T. Jacob, M. True & S. Eisen. 2002. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol. Med.* 32: 11-24.

Gallinat, J., D. Muller, J. Bierbrauer, H. Rommelspacher, G. Juckel & C. Wernicke. 2007. Functional cortical effects of novel allelic variants of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5HTTLPR) in humans. *Pharmacopsychiatry*. 40: 191-

5

Gaysina, D., A. Zainullina, R. Gabdulhakov & E. Khusnutdinova. 2006. The serotonin transporter gene: polymorphism and haplotype analysis in Russian suicide attempters. *Neuropsychobiology* 54:70–74

Gillespie, B & P. Gillespie. 2003. The stigma of silence. Nothing to hide: mental illness in the family. *Can. Med. Assoc. J.* 168: 1301-02.

Goebel, T., M. Waters & D. O'Rourke. 2008. The late Pleistocene dispersal of modern humans in the Américas. *Science* 319: 1497-502

Goldberg, T., R. Katov, A. Lee, P. Gregersen, T. Lencz, E. Bromet & A. Malhotra. 2009. The Serotonin Transporter Gene and Disease Modification in Psychosis: Evidence for Systematic Differences in Allelic Directionality at the 5-HTTLPR Locus. *Schizophr. Res.* 111: 103-8

Gorwood, P., P. Batel, J. Ades, M. Hamon & C. Boni. 2000. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behaviour. *Biol. Psychiatry* 48: 259-64

Gupta, S., D. Black, S. Arndt, W. Hubbard & N. Andreasen. 1998. Factors associated with suicide attempts among patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 49:1353-1355,

Gut-Fayand, A., A. Dervaux, J. Olie, H. Loo, M. Poirier & M. Krebs. 2001. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiat. Res.* 102: 65-72

Hafner H. 2003. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrino.* 28:17–54.

Harkavy-Friedman, J., K. Restifo, D. Malaspina, C. Kaufmann, X. Amador, S. Yale & J. Gorman. 1999. Suicidal behavior in schizophrenia: characteristics of individuals who had and had not attempted suicide. *Am. J. Psychiatry* 156:1276–1278.

Harvey, S., K. Dean, C. Morgan, E. Walsh, A. Demjaha, P. Dazzan & K. Morgan. 2008. Self-harm in first-episode psychosis. *Brit. J. Psychiat.* 192: 178-84

Hawton, K., L. Sutton, C. Haw, J. Sinclair & J. Deeks. 2005. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Brit. J. Psychiat.* 187: 9-20

Helbecque, N., D. Sparks, J. Hunsaker & P. Amouyel. 2006. The serotonin transporter promoter polymorphism and suicide. *Neurosci. Lett.* 400: 13–15.

Heeringen K. 2003. The neurobiology of suicide and suicidality. *Can. J. Psychiatry* 48: 292-300

Hinney, A., N. Barth, A. Ziegler, S. Von Prittwitz, A. Hamann, K. Hennighausen, K. M. Pirke, A. Heils, K. Rosenkranz, H. Roth, H. Coners, H. Mayer, W. Herzog, A. Siegfried, G. Lehmkuhl, F. Poustka, M. Schmidt, H. Schäfer, K. Grzeschik, K. Lesch, K. Lentz, H. Renschmidt & J. Hebebrand. 1997. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: allele distributions in relationship to body weight and in anorexia nervosa. *Life Sci.* 61: 295-303.

Hranilovic, D., J. Stefulj, I. Furac, M. Kubat, M. Balijsa & B. Jernej. 2003. Serotonin Transporter Gene Promoter (5-HTTLPR) and Intron 2 (VNTR) Polymorphisms in Croatian Suicide Victims. *Biol. Psychiatry* 54: 884-9

Joe, J & S. Marcus. 2003. Trends by race and gender in suicide attempts among U.S. adolescents, 1991–2001. *Psychiatr. Serv.* 54: 454.

Joiner, T., F. Johnson & K. Soderstrom. 2002. Association between serotonin transporter gene polymorphism and family history of attempted and completed suicide. *Suicide Life-Threat.* 32: 329-332.

Johns, A. 2001. Psychiatric effects of cannabis. *British Journal of Psychiatry* 178:116-22

Hranilovic, D., J. Stefulj, I. Furac, M. Kubat, M. Balijsa & B. Jernej. 2003. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims. *Biol. Psychiatry* 54: 884-9

Kan, C., T. Ho, J. Dong & E. Dunn. 2007. Risk factors for suicide in the immediate post-discharge period. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 42: 208-14

Kessler, R., P. Berglund, G. Borges, M. Nock, P. Wang. 2005. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 293: 2487-95.

Kim C., K. Jayathilake & H. Meltzer. 2003. Hopelessness, neurocognitive function, and insight in schizophrenia: relationship to suicidal behavior. *Schizophr. Res.* 60: 71-80

Kim, C., M. Seguin, N. Therrien, G. Riopel, N. Chawky, A. Lesage, M. Turecki. 2005. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am. J. Psychiatry* 162: 1017–1019.

Krakowski, M & P. Czobor. 2004. Psychosocial risk factors associated with suicide attempts and violence among psychiatric inpatients. *Psychiatr. serv.* 55: 1414-9

Lewis G & A. Sloggett. 1998. Suicide, deprivation, and unemployment: record linkage study. *B.M.J.* 317:1283-1286

Lin, P & G. Tsai. 2004. Association Between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 55: 1023–1030.

McCloud, A., B. Barnaby, N. Omu, C. Cloud & A. Aboud. 2004. Relationship between alcohol use disorders and suicidality in a psychiatric population in-patient prevalence study. *Brit. J. Psychiat.* 184: 439–445.

McCreadie R. 2002. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *Brit. J. Psychiat.* 181: 321-325.

Magliano, L., A. Fiorillo, C. Rosa & M. Maj. 2006. Family burden and social network in schizophrenia vs. physical diseases: preliminary results from an Italian national study. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 429: 60-63.

Malone, K., C. Waternaux, G. Haas, T. Cooper, S. Li, J. Mann. 2003. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry* 160: 773-9.

Mann, J., C. Waternaux, G. Haas & K. Malone. 1999. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry* 156: 181–189.

Mann, J., Y. Huang, M. Underwood, S. Kassir, S. Oppenheim, T. Kelly, A. Dwork, V. Arango, 2000. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch. Gen. Psychiatry* 57: 729-38.

McGirr, A & T. Gustavo. 2008. What is specific to suicide in schizophrenia disorder? Demographic, clinical and behavioural dimensions. *Schizophr. Res.* 98: 217–224.

Melhem, N., D. Brent, M. Ziegler, S. Iyengar, D. Kolko, M. Oquendo, B. Birmaher, A. Burke, J. Zelazny, B. Stanley & J. Mann. 2007. Familial pathways to early-onset suicidal behavior: familial and individual antecedents of suicidal. *Am. J. Psychiatry* 164: 1364–1370.

Melle, I., S. Friis, E. Hauff & P. Vaglum. 2000. Social functioning of patients with schizophrenia in high-income welfare societies. *Psychiatr. Serv.* 51:223–228.

Miller, M., D. Hamenway, N. Bell, M. Yore & P. Amoroso. 2000. Cigarette smoking and suicide: a prospective study of 3000 000 male active-duty army soldiers. *Am. J. Epidemiol.* 151: 1060-3

Moore, D & Jefferson J. 2004. *Handbook of medical psychiatry*. Second Edition. Elsevier Mosby. Philadelphia. USA. 667p.

Muller, D., K. Barkow, S. Kovalenko, S. Ohlraun, H. Fangerau, H. Kolsch, M. Lemke, T. Held, M. Nothen, W. Maier, R. Heun & M. Rietschel. 2005. Suicide attempts in

schizophrenia and affective disorders with relation to some specific demographical and clinical. *Eur. Psychiat.* 20: 65-9

Murphy, D., A. Lerner, G. Rudnick & K. Lesch. 2004. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics molecular interventions. *Molecular Interventions* 4: 109-123

Nakamura, M., S. Ueno, A. Sano & H. Tanabe. 2000. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol. Psychiatr.* 5: 32–38.

Nock, M., I. Hwang, N. Sampson & R. Kessler. 2009. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Mol. Psychiatry.* 1-9

Noh, C., K. Choe & B. Yang. 2008. Hope from the perspective of people with schizophrenia. *Arch. Psychiatr. Nurs.* 22: 69-77

Nordentoft, A., P. Jeppesen, M. Abel, P. Kassow, L. Petersen, A. Thorup, G. Krarup, R. Hemmingsen & P. Jorgensen. 2002. OPUS study: suicidal behavior, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis. One-year follow-up of a randomized controlled trial. *British Journal of Psychiatry* *British Journal of Psychiatry* 181: 98-106

Ohberg, A., J. Lonngvist, S. Sarna, E. Vuori & A. Penttila. 1995. Trends and availability of suicide methods in Finland. Proposals for restrictive measures. *Br. J. Psychiatry* 166: 35-43

Oquendo, M., G. Placidi, K. Malone, C. Campbell, J. Keilp, B. Brodsky, L. Kegeles, T. Cooper, R. Parsey, R. Heertum & J. Mann. 2003. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 60:14-22

Organismo Mundial de la Salud. 2002. Informe mundial sobre la violencia y la salud. Ginebra p. 5.

Organización Panamericana de la Salud. 2004. Situación actual de la salud mental en Costa Rica. Ministerio de Salud. San José. C.R. 35p

Palmer, B., V. Pankratz & J. Bostwick, 2005. The lifetime risk of suicide in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62: 247-253.

Perala, J., J. Suvisaari, S. Saarni, K. Kuoppasalmi, E. Isomersa, S. Pirkola, T. Partonen, A. Tuulio-Henriksson, J. Hintikka, T. Kieseppa, T. Harkanen, S. Koskinen, J. Lonnqvist. 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch. Gen. Psychiatry* 64: 19-28.

Perez-Olmos, I., E. Rodriguez-Sandoval, M. Dussan-Buitrago & J. Ayala-Aguilera. 2007. Caracterización psiquiátrica y social del intento suicida atendido en una clínica infantil, 2003-2005. *Rev. salud pública* 9: 230-240.

Pirkola, S., E. Isometsa, M. Heikkinen & J. Lonnqvist. 2000. Suicides of alcohol misusers and non-misusers in a nationwide population. *Alcohol alcoholism* 35: 70-75

Pisan, P., F. Bray & D. Parkin. 2002. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int. J. Cancer* 97: 72-81.

Polatin P. 1939. Suicide. *Psychiat. quart.* 13: 7-30.

Prasad, H., C. Zhu, J. McCauley, D. Samuvel, S. Ramamoorthy, R. Shelton, W. Hewlett, J. Sutcliffe & R. Blakely. 2005. Human serotonin transporter variants display altered sensitivity to protein kinase G and p38 mitogen-activated protein kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102: 11545-50

Praschak-Rieder, N., J. Kennedy, A. Wilson, D. Hussey, A. Boovariwala, M. Willeit, N. Ginovart, S. Tharmalingam, M. Masellis, S. Houle & J. Meyer. Novel 5-HTT1pr allele

associates with higher serotonin transporter binding in putamen : A [<sup>11</sup>C] DASB positron emission tomography study. *Biological psychiatry* 62: 327-31

Preuss, U., G.Koller, M. Soyka & B. Bondy. 2001. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a german alcohol-dependent inpatient sample. *Biol. Psychiat.* 50: 636-9.

Pridmore, S. J. Ahmadi & M. Evenhuis. 2006. Suicide for scrutinizers. *Australasian Psychiatry* 14: 359-364.

Qin, P., E. Asgerbo & P. Mortensen. 2003. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: A national register-based study of all suicides in denmark, 1981–1997. *Am J Psychiatry* 160:765–772

Radomsky, J., G. Haas, J. Mann & J. Sweeney. 1999. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am. J. Psychiatry* 156: 1590-5

Ramamoorthy, S., A. Bauman, K. Moore, H. Han, T. Yang-Feng, A. Chang, V. Ganapathy & R. Blakely. 1993. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: Molecular cloning, expression, and chromosomal localization (paroxetine/biogenic amine uptake/placenta). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 2542-2546.

Reza, A., J. Mercy & E. Krug. 2001. Epidemiology of violent deaths in the world. *Injury Prevention* 7: 104-111.

Riecher-Rossler A. 2007. Early detection of schizophrenia psychoses in men and women. *Ther Umsch.* 64: 337-43

Rimondini, R., C. Arlinde, W. Sommer & M. Heiligi. 2002. Long-lasting increase in voluntary ethanol consumption and transcriptional regulation in the rat brain after intermittent exposure to alcohol. *FASEB J.* 16: 27-35

Rosenheck, R., D. Leslie, R. Keefe, J. McEvoy, M. Swartz, D. Perkins, S. Stroup, J. Hsiao & J. Lieberman. 2006. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 163:411–417

Roy, A., X. Hu, M. Janal & D. Goldman. 2007. Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacol.* 32: 2046–2052.

Sáiz, P., García P, Arango C, B. Morales, V. Álvarez, E. Coto, J. Fernández, T. Bascarán, M. Bousoño & J. Bobes. 2007. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT<sub>2A</sub>) and serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31: 741–745

Salkever, D., M. Karakus, E. Slade, C. Harding, R. Hough, R. Rosenheck, M. Swartz, C. Barrio, A. Yamada. 2007. Measures and predictors of community-based employment and earnings of persons with schizophrenia in a multisite study. *Psychiatr. Serv.* 58:315–324

Schwartz, R., & B. Cohen. 2001. Risk factors for suicidality among clients with schizophrenia. *Journal of Counseling & Development.* 79: 314-9

Seidel, G. 1995. Suicide in the elderly in antiquity. *Int. J. Geriatr. Psych.* 10: 1077-1084.

Sharma, B., M. Gupta, A. Sharma, S. Sharma, N. Gupta, N. Relhan & H. Singh. 2007. Suicides in Northern India: comparison of trends and review of literature. *J. Forensic Leg. Med.* 14: 318-26.

Sher L. 2007. Functional magnetic resonance imaging in studies of the neurobiology of suicidal behavior in adolescents with alcohol use disorders. *Int. J. Adolesc. Med. Health* 19: 11-8

Sinclar., J, M. Mullee, E. King & D. Baldwin. 2004. Suicide in schizophrenia: a retrospective case-control study of 51 suicides. *Schizophrenia bull.* 30: 803-11

Sorenson, S & C. Rutter. 1991. Transgenerational patterns of suicide attempt. *J. Consult. Clin. Psych.* 59: 861-866.

Steinert, T., C. Wiebe & R. Gebhardt. 1999. Aggressive behavior against self and others among first-admission patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 50:185-90

Stotz-Ingenlath, G. 2000. Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911. *Med. Health Care Philos.* 3: 153-9.

Stewart, S., B. Kennard, P. Lee, T. Mayes, C. Hughes & G. Emslie. 2005. Hopelessness and suicidal ideation among adolescents in two cultures. *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 46: 364-72

Tagliaferro, P., M. Duhalde, S. Evrard, A. Ramos & A. Brusco. 2002. Alcohol exposure during adulthood induces neuronal and astroglial alterations in the hippocampal CA-1 area. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 965: 334.

Tang, y., C. Gillespie, M. Epstein, P. Mao, F. Jiang, Q. Chen, Z. Cai & P. Mitchell. Gender differences in 542 Chinese inpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 97: 88-96

Tarrier, N., C. Barrowclough, B. Andrews & L. Gregg. 2004. Risk of non-fatal suicide ideation and behaviour in recent onset schizophrenia. The influence of clinical, social, self-esteem and demographic factors. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 39: 927-937

Toyomasa, F. 1980. Suicide and culture in Japan: A study of seppuku as an institutionalized form of suicide. *Social Psychiatry* 15: 57-63.

Turecki, G., R. Brière, K. Dewar, T. Antonetti, A. Lesage, M. Phil, M. Séguin, N. Chawky, C. Vanier, M. Alda, R. Joober, C. Benkelfat & G. Rouleau. 1999. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am. J. Psychiatry* 156:1456-1458

Veranic, L & P. Pregelj. 2008. Alcohol abuse and suicidal behaviour. *Psychiatr. Danub.* 20: 236-8.

Voracek, M & L. Loibl. 2007. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien. Klin. Wochenschr.* 119: 463-75

Wagman-Borowsky, I., M. Ireland & M. Resnick. 2001. Adolescent Suicide Attempts: Risks and Protectors. *Pediatrics* 107: 485-493

Waern M. 2003. Alcohol dependence and misuse in elderly suicides. *Alcohol Alcoholism.* 38: 249-54

Wasserman, D., T. Geijer, M. Sokolowski, V. Rozanov & J. Wasserman. 2007. Nature and nurture in suicidal behavior, the role of genetics: some novel findings concerning personality traits and neural conduction. *Physiol. Behav.* 92: 245-249.

Weir, E. 2001. Inhalant use and addiction in Canada. *Can. Med. Assoc. J.* 164: 397

Weissman, M., R. Bland, G. Canino, S. Greenwald, H. Hwu, P. Joyce, E. Karam, C. Lee, J. Lellouch, J. Lepine, S. Newman, M. Rubio, J. Wells, J. Wickramaratne, H. Wittchen & E. Yeh. 1999. Prevalence of suicide ideation and suicide attempts in nine countries. *Psychological Medicine.* 29: 9-17

Wojnar, M., M. Ilgen, A. Jakubczyk, A. Wnorowska, A. Klimkiewicz & K. Broker. 2008. Impulsive suicide attempts predict post-treatment relapse in alcohol-dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 97: 268-75

Yeh, J., S. Xirasagar, T. Liu, C. Li & H. Lin. 2008. Does marital status predict the odds of suicidal death in Taiwan? A seven-year population-based study. *Suicide Life Threat. Behav.* 38: 302-10

Young, A., K. Nuechterlein, J. Mints, J. Ventura, M. Qitlin & R. Liberman. 1998. Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Recent-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia bull.* 24: 629-34

Young, K., W. Bonkale, L. Holcomb, P. Hicks & D. German. 2008. Major depression, 5HTTLPR genotype, suicide and antidepressant influences on thalamic volume. *Br. J. Psychiatry* 192: 285-9

Zacharakis, C., V. Hadjivassilis, M. Madianos, G. Papadimitriou & C. Stefanis. 2005. Suicide in Cyprus 1988-1999. *Eur. Psychiatry* 20: 110-4.

Zalsman, G., Y. Huang, M. Oquendo, A. Burke, X. Hu, D. Brent, S. Ellis, D. Goldman, J. Mann. 2006. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am. J. Psychiatry* 163:1588–1593

Zalsman, G., G. Anderson, M. Peskin, A. Frisch, R. King, M. Vekslerchik, E. Sommerfeld, E. Michaelovsky, L. Sher, A. Weizman & A. Apter. 2005. Relationships between serotonin transporter promoter polymorphism, platelet serotonin transporter binding and clinical phenotype in suicidal and non-suicidal adolescent inpatients. *J. Neural. Transm.* 112: 309–315