

# Factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor

## Brain-derived neurotrophic factor as a marker of suicidal behavior in major depressive disorder patients

Daniel Silva N.<sup>1</sup>, Benjamín Vicente P.<sup>2</sup> y Mario Valdivia P.<sup>2</sup>

*Suicidal behavior, understood as a continuum from ideation to completed suicide, through the suicide attempt, is a major health concern worldwide in both adult and adolescent population. Major depressive disorder is consistently the most prevalent disorder among individuals who commit suicide and one of the leading causes of disability worldwide. The Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) appears to be a molecular substrate of stress, because its expression is reduced in these condition which would be a major risk factor for depression. Furthermore, antidepressant treatment has effects on BDNF levels opposite to those of stress or depression. Postmortem studies have shown that mRNA expression and protein levels of BDNF tended to be significantly reduced in the brains of people who have committed suicide independent of psychiatric disorders, mainly in the prefrontal cortex and hippocampus. Moreover clinical studies have shown a lower presence of serum BDNF in depressed patients who have attempted suicide compared with healthy controls. In order to separate the possible contamination that may exist between depression and suicidal behavior, this article reviews the existing evidence on the levels and the expression of BDNF in depressed populations with and without suicide attempts.*

**Key words:** Suicide, Depression, Brain-derived neurotrophic factor.  
*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2015; 53 (1): 44-52*

### Introducción

La conducta suicida constituye una importante preocupación de salud a nivel mundial tanto en población adulta como adolescente<sup>1</sup>. Todas las lesiones auto infligidas, que en su mayoría son suicidios, fueron responsables del 1,3% de todos

los años de vida ajustados por discapacidad de acuerdo al estudio global de discapacidad<sup>2</sup>. Esto representa una pérdida masiva de jóvenes en sus años productivos de vida<sup>3</sup>. El trastorno depresivo mayor (TDM) es la principal causa de discapacidad en el mundo y el trastorno más prevalente (49 a 64%) entre los individuos que se suicidan<sup>4</sup>. El ries-

Recibido: 09/01/2015

Aceptado: 23/01/2015

Los autores declaran que no existe conflictos de interés.

<sup>1</sup> Doctorado en Salud Mental, Depto. Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

go de vida de un intento de suicidio en presencia de un trastorno depresivo mayor se estima en un 16-40%<sup>5</sup>. Se considera como uno de los factores de riesgo de conducta suicida más importante en jóvenes<sup>6</sup>.

La asociación entre depresión y suicidio está bastante estudiada y eso lleva a que la búsqueda de métodos terapéuticos que por un lado “curen” la depresión y por otro prevengan el suicidio toman gran importancia. De hecho se estima que sólo suprimiendo por completo la depresión en la población se evitarían el 11,8% de los intentos de suicidio<sup>6</sup>.

Las terapias farmacológicas se dirigen a los sistemas de neurotransmisores relacionados con las monoaminas para aumentar la señalización en la sinapsis. Sin embargo, dado que estos fármacos tienen efectos rápidos sinápticos pero se asocian con retraso en la aparición de la eficacia clínica, se ha propuesto que las dianas moleculares cadena abajo de señalización serotoninérgicos o noradrenérgicos son responsables de la eficacia antidepressiva<sup>7</sup>.

### ***Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y depresión***

Los investigadores están interesados en identificar los “targets” directos de la terapia antidepressiva para tratar a los pacientes con mayor rapidez y eficacia. La depresión tiene un componente genético de aproximadamente 50%, lo que indica que los efectos ambientales son una contribución significativa a la aparición de la enfermedad<sup>8</sup>. Los eventos estresantes, como traumas en los primeros años de vida, así como los factores de estrés agudo, se correlacionan fuertemente con la aparición del TDM<sup>9</sup>. Curiosamente, el BDNF parece ser un sustrato molecular de estrés, porque los datos han demostrado que la expresión de BDNF se reduce por el estrés, un factor de riesgo importante para el TDM<sup>10</sup>. Además, el tratamiento antidepressivo tiene efectos sobre los niveles de BDNF opuestas a las de estrés o depresión<sup>11</sup>. Dado que la expresión de BDNF está disminuido por el estrés y el TDM, aumentado por los antidepressivos, y normalizado en pacientes con TDM tomando un antidepressivo, muchos investigadores se han centrado en BDNF

como un objetivo potencial para el tratamiento del TDM.

Los trastornos relacionados con el estrés, incluyendo el TDM, corresponden anatómicamente a una reducción en el volumen del hipocampo<sup>12</sup>. El hipocampo recibe aferentes del eje hipotalámico-pituitario-adrenal que modula las respuestas al estrés y es importante en la cognición y la memoria emocional<sup>13</sup>. Los niveles de BDNF y del receptor neurotrófico tirosina kinasa B (TrkB) se redujeron en las regiones del hipocampo en las autopsias de tejidos tomados de las víctimas de suicidio, de los pacientes con TDM o en el suero de pacientes con TDM<sup>11,14,15</sup>. Dado que la expresión de BDNF está disminuida por el estrés, los cambios estructurales en el hipocampo relacionados con el TDM se pueden atribuir en parte a la reducción de BDNF y TrkB<sup>16</sup>. Se ha examinado otra región esencial del cerebro para el procesamiento emocional, la corteza prefrontal, en relación con las características patológicas del TDM. En TDM, esta región del cerebro también disminuyó en volumen, lo que se correlaciona con una disminución de los niveles de BDNF y TrkB en estudios post-mortem<sup>17-19</sup>. Estos hallazgos sugieren que el estrés y el TDM afectan la expresión de BDNF en las regiones límbicas.

Es intrigante que la expresión de BDNF esté realizada en el TDM en otras áreas del cerebro. Los estudios han revelado que la proteína BDNF se incrementa en el núcleo accumbens de pacientes con TDM<sup>20</sup>. Otro interesante correlato neuroanatómico del TDM es la hipertrofia de la amígdala<sup>21,22</sup>. Aunque no está claro si en los pacientes el BDNF está involucrado en esta anomalía estructural, los estudios preclínicos sugieren que el BDNF es mayor en la amígdala en respuesta al estrés<sup>16</sup>. Tomados en conjunto, estos hallazgos revelan un emergente circuito en el TDM en el cual se aumenta la señalización de BDNF en la amígdala y el núcleo accumbens y disminuye en el hipocampo y la corteza prefrontal<sup>7</sup>.

### ***Factor neurotrófico derivado del cerebro y conducta suicida***

Varios estudios postmortem han demostrado que la expresión de ARNm y los niveles de pro-

teína de BDNF tienden a reducirse en los cerebros de individuos con TDM que han cometido suicidio<sup>17,19,23</sup>. Estas reducciones de la expresión de BDNF y los niveles proteicos parecen ser especialmente frecuentes en la corteza prefrontal y el hipocampo<sup>17,19,23</sup>. Además, se ha encontrado disminución de los niveles de BDNF en los individuos que se han suicidado independientemente de su diagnóstico psiquiátrico previo<sup>17</sup>. Por otra parte, estudios previos han demostrado que algunos antidepressivos pueden resultar en un aumento en la producción de BDNF lo que no se evidencia en algunos individuos que cometen suicidio pese al uso de antidepressivos<sup>23</sup>.

Se ha demostrado que la expresión de TrkB se redujo significativamente en la corteza prefrontal e hipocampo de individuos suicidas, en comparación con controles sanos en estudios postmortem<sup>19,24</sup>. Un estudio postmortem observó disminución de la fosforilación de los receptores TrkB, el aumento de ratios de expresión de p75<sup>NTR</sup> y una disminución de diferentes receptores Trk en las cortezas prefrontales e hipocampos de los individuos suicidas<sup>25</sup>.

Varios estudios clínicos han examinado niveles de BDNF séricos en pacientes con depresión mayor y pacientes con intentos de suicidio. Deveci y cols.<sup>26</sup>, investigaron los niveles séricos de BDNF entre 10 intentos de suicidio sin trastornos psiquiátricos graves, 24 pacientes con depresión mayor y 26 sujetos sanos, y encontraron que los niveles séricos de BDNF fueron menores entre los intentos de suicidio y los pacientes deprimidos que entre los controles sanos. Lee y cols.<sup>27</sup>, realizaron un estudio que compara los niveles plasmáticos de BDNF entre 77 pacientes con diagnóstico de TDM y 95 controles sanos, encontró que los niveles plasmáticos de BDNF fueron significativamente inferiores en los pacientes deprimidos que entre los controles normales.

Las mediciones de los niveles de BDNF en el suero o plasma en los estudios anteriores han sido desafiadas ya que todavía es cuestionable si el BDNF en la sangre se libera desde el cerebro o de otras fuentes. Para hacer frente a este problema, Dawood y cols.<sup>28</sup>, utilizaron el muestreo directo de sangre de la vena yugular interna y la arteria bra-

quial, y este grupo determinó que el gradiente de concentración de BDNF veno-arterial actúa como un índice de producción de BDNF del cerebro. Basándose en esta determinación, se demostró que el gradiente de concentración de BDNF venoarterial se redujo significativamente en los pacientes con riesgo de suicidio medio-alto, en comparación con los de bajo riesgo. Así, los niveles de BDNF en el suero o plasma parecen estar disminuidos entre los individuos suicidas después de un intento de suicidio, lo que es consistente con los cambios observados en los niveles de BDNF cerebrales que han sido reportados en estudios post mortem.

Con estos conceptos de base, aparece una pregunta. ¿Por qué algunas personas con TDM tienen riesgo de conductas suicidas y otras no? ¿Pueden los niveles o las alteraciones genéticas del BDNF diferenciar a los pacientes portadores de TDM que intenten suicidarse? Por ende, hemos querido verificar en la literatura disponible si los mecanismos biológicos del BDNF en el TDM se confunden con la conducta suicida ya que la mayoría de los estudios que evalúan los niveles de BDNF en suicidas los comparan con controles sanos.

## Objetivos

Revisar sistemáticamente la literatura, de manera de precisar el estado del arte con respecto al comportamiento de los niveles o la genética del BDNF como marcador independiente de riesgo suicida en pacientes con trastornos depresivos.

## Materiales y Método

Se realizó una búsqueda de la literatura indexada en la base de datos de PubMed, en español e inglés y limitada a las publicaciones indexadas entre 2007 y julio de 2014. Se ingresaron los términos "Brain-derived neurotrophic factor", "Depression" y "Suicide". Se consideraron sólo los estudios que compararon niveles o genética del BDNF en grupos de pacientes con diagnóstico de TDM tanto con antecedentes de suicidio como sin dicha condición.

## Resultados

Se encontraron mediante la búsqueda 6 estudios que compararon los niveles séricos, expresión de ARNm o características del gen del BDNF en grupos depresivos con y sin antecedentes de intento de suicidio. Todos en lengua inglesa.

En primera instancia, Kim y cols.<sup>29</sup>, se fijó como objetivo determinar si hay una diferencia en los niveles plasmáticos de BDNF entre pacientes portadores de TDM suicidas, pacientes TDM no suicidas y sujetos sanos. Consideraron 54 pacientes deprimidos con un intento de suicidio ingresados en el servicio de urgencia de Corea entre agosto de 2003 y abril de 2005; 3 fueron excluidos por comorbilidad médica, 19 fueron excluidos por comorbilidad psiquiátrica. Los 32 restantes cumplían criterios DSM-IV de TDM, 25 no habían tomado psicotrópicos en las últimas 2 semanas, los otros 7 habían consumido varios antidepresivos y benzodiazepinas. El primer grupo control consistió en pacientes depresivos graves no suicidas hospitalizados y pareados por edad y sexo, sin consumo de fármacos en las últimas 2 semanas. El segundo grupo consistió en una aleatorización de individuos sanos que acudían al mismo hospital para controles habituales. Las muestras de sangre venosa de los pacientes suicidas fueron tomadas 2 h después del ingreso al servicio de urgencias. La medición de BDNF humano se realizó usando ELISA en el plasma.

En los resultados destacan que los niveles de BDNF fueron significativamente menores en el grupo de depresivos suicidas ( $430,5 \pm 397$  pg/ml) en comparación con los depresivos no suicidas ( $875,8 \pm 663,02$  pg/ml) y con el de controles normales ( $889,4 \pm 661,3$  pg/ml) ( $F = 6.682$ ,  $p = 0,002$ ).

En los comentarios destacan que es el primer estudio que halla diferencias en los niveles de BDNF entre pacientes depresivos con y sin antecedentes de intentos de suicidio. Una explicación de ello es que la baja función de la serotonina en los suicidas depresivos regula en niveles decrecientes al BDNF. El BDNF y la serotonina regulan la plasticidad sináptica, la neurogénesis y la sobrevivencia neuronal y estas dos señales se co-regularían una

a la otra, por lo que el deterioro de la señalización serotoninérgica podría disminuir la expresión del BDNF en la depresión suicida. Así los pacientes suicidas pueden representar un subgrupo distinto de los pacientes depresivos, posiblemente con antecedentes genéticos diferentes, lo que se correlacionaría con la teoría de la "Diátesis y el Stress"<sup>30</sup> en el que el acto suicida no sólo estaría condicionado por la enfermedad psiquiátrica (el estresor) sino también por una diátesis (la genética). Así, puede que los niveles de BDNF sean un indicador biológico de la vulnerabilidad a la conducta suicida asociado a la depresión y no un mero marcador de depresión.

Posteriormente Lee y cols.<sup>31</sup>, se plantea evaluar si la disminución de los niveles plasmáticos de BDNF en los pacientes portadores de TDM puede asociarse a una reducción del BDNF almacenado en las plaquetas, por lo que estudian los cambios en los niveles de BDNF plaquetario en pacientes depresivos y los correlaciona con elementos clínicos como intentos de suicidio recientes. Se establecieron 2 grupos: el primero de TDM hospitalizados no suicidas ( $n = 20$ ) evaluados según criterios DSM-4; el segundo de pacientes depresivos con intento de suicidio ingresados en el servicio de urgencia de un hospital de Corea ( $n = 20$ ). Todos ellos estuvieron libres de medicación por las últimas 8 semanas antes del estudio. El grupo control ( $n = 20$ ) fueron voluntarios sanos sin criterios DSM-IV para ningún trastorno. La toma de muestras fue similar a la expuesta en el estudio previo, separándose un plasma rico en plaquetas de uno pobre en plaquetas a través de una centrifugación más intensa.

Dentro de los resultados destaca que el contenido de BDNF promedio plaquetario fue significativamente menor en los 40 individuos depresivos ( $3,13 \pm 2,25$  pg/ $10^6$  plaquetas) en relación a los individuos sanos ( $6,17 \pm 2,64$  pg/ $10^6$  plaquetas) ( $t = 4,661$ ,  $df = 58$ ,  $p < 0,001$ ). Pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo depresivo con y sin intentos de suicidio, tanto en el contenido de BDNF promedio plaquetario, en el suero rico en plaquetas ( $1.298 \pm 512,16$  vs  $1.233,8 \pm 480,16$ ;  $t = 0,409$ ,  $p = 0,685$ ) ni en el sue-

ro pobre en plaquetas ( $693,98 \pm 347,84$  vs  $713,04 \pm 236,56$ ;  $t = 0,203$ ,  $p = 0,841$ ).

Los autores plantean que los niveles de BDNF plaquetarios pueden reflejar la presencia de TDM pero no un riesgo suicida en pacientes depresivos. Esto lo explican considerando que las plaquetas humanas tienen una vida media de 10 días en la sangre periférica mientras que la proteína del BDNF circula en el plasma por menos de 1 hora. Así la medición de BDNF en plaquetas sería una muestra más estable que la medición de los niveles plasmáticos.

Por otro lado, Lee y cols.<sup>32</sup>, se propusieron determinar si la expresión del ARNm del BDNF estaba alterada en las células mononucleares en sangre de portadores de TDM. Además determinaron si hubo alguna diferencia en la expresión del ARNm de BDNF entre pacientes depresivos que tuvieron o no tuvieron recientemente intentos de suicidio. En el estudio consideraron un grupo de 30 individuos portadores de TDM con criterios DSM-4 que tuvieron recientemente un intento de suicidio y otro de 30 individuos hospitalizados por TDM sin antecedentes de intento de suicidio. Se excluyeron comorbilidades médicas y psiquiátricas y ambos grupos estuvieron libres de fármacos en las últimas 8 semanas. Además se incluyó un grupo de individuos controles sanos voluntarios del mismo hospital. Los pacientes fueron reclutados en Corea. La expresión de ARNm de BDNF fue medida usando PCR en tiempo real.

Dentro de los resultados destacan que los niveles relativos de expresión de ARNm de BDNF estuvieron significativamente disminuidos en las células mononucleares de todos los pacientes depresivos en comparación con los controles sanos ( $Z = -5,233$ ,  $p < 0,001$ ) y a su vez, los pacientes depresivos suicidas tuvieron significativamente niveles menores de expresión de ARNm de BDNF que los depresivos no suicidas y los controles sanos ( $\chi^2 = 45,881$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,001$ ). Cabe destacar que los puntajes de HDRS de los pacientes depresivos suicidas ( $34,1 \pm 10,5$ ) fueron estadísticamente superiores a los depresivos no suicidas ( $25,6 \pm 6,7$ ) ( $t = -3,498$ ,  $p = 0,001$ ).

Los autores plantean que tomando en conjunto

los datos previamente publicados por el mismo equipo de investigación, se pensaría que los intentadores de suicidio depresivos presentan mayor severidad en la disfunción neuronal que los depresivos sin intentos de suicidio.

En el 2009 Perroud y cols.<sup>33</sup>, en el contexto de la búsqueda de predictores de la aparición de ideación suicida con terapia antidepressiva estudia variantes genéticas del BDNF. Se realizó en 796 individuos pertenecientes a un estudio multicéntrico con criterios de TDM a los que se le aplicaron las escala de Hamilton, Beck o Montgomery-Asberg para depresión en función a sus reactivos referentes a ideación y conducta suicida. La genotipificación fue a través de sangre venosa y la búsqueda de los polimorfismos de nucleótido único (PNU) fueron a través de PCR.

Los PNU que más explicaron la variación de ideación suicida provinieron del gen del BDNF (rs962369 y rs11030102) con un  $p = 0,0014$  y  $p = 0,0069$  respectivamente.

Los autores recuerdan que el BDNF no sólo juega un importante rol en la regulación y el crecimiento de neuronas serotoninérgicas sino que también es un mediador en la plasticidad neuronal en respuesta al estrés agudo y crónico.

Otra línea de investigación es la seguida por Sarchiapone y cols.<sup>34</sup>, en que evaluaron si el polimorfismo de nucleótido único Val66Met estaba asociado a una disminución de la funcionalidad y secreción de la proteína del BDNF en el cerebro, y por ende llevaría a mayor número de intentos de suicidio en depresivos. Ellos consideraron 170 pacientes portadores de TDM en Roma, todos ellos cumpliendo criterios DSM-4 para la patología. Destaca que 17,6% presentaba comorbilidad con abuso de sustancias y 10% con trastornos ansiosos. De los 170 individuos, el 57% (97) tuvieron antecedentes de intentos de suicidio. A todos ellos se les tomó una muestra de 9 ml de sangre y, usando PCR, se buscó el polimorfismo Val66Met (G196A).

En los resultados destacan que de los depresivos con el gen nativo, el 50,5% presentó antecedentes de intento de suicidio, mientras que de los que presentaron la variante el 65,3% tuvieron intentos de suicidio ( $p = 0,05$ ). Además los autores modelan

una regresión logística con otros factores medidos en el estudio (edad, sexo, estado civil, educación, empleo, puntaje en HDRS y antecedentes de abuso emocional) que revela que la variante del BDNF presenta un OR significativo de 2,64 (IC 1,23-5,7) ( $\chi^2 [1] = 9,74, p = 0,002$ ).

Los autores plantean que este polimorfismo sería una variante genética que pudiera estar específicamente asociada a un elevado riesgo de conducta suicida. Además, la variante del BDNF se asoció a un elevado riesgo de intento de suicidio por encima del atribuible a otros factores de riesgo, como lo mostró la regresión logística.

Recientemente Park y cols.<sup>35</sup>, nos presenta una casuística en que evalúan un grupo de paciente portadores de TDM según DSM-IV (51 en total) y evaluaron prevalencia de vida de intentos de suicidio y medición de BDNF sérico a través de ELISA. Fueron excluidos quienes tuvieran comorbilidades, síntomas psicóticos o alguna otra patología neurológica.

El grupo con antecedentes de intento de suicidio presentó una media de niveles de BDNF de  $24,71 \pm 7,7$  ng/ml mientras que el que no lo presentaba tuvo una media de  $21,93 \pm 24,71$  lo que no fue significativo ( $p = 0,3$ ).

Los autores admiten que sus resultados no concuerdan con los datos previos. Esas diferencias se lo atribuyen a que los estudios previos tomaron pacientes con intentos de suicidios recientes y fueron pacientes hospitalizados, lo que puede revelar una mayor severidad de la patología. Además hacen hincapié en las diferencias de las mediciones entre niveles séricos y plasmáticos de BDNF ya que los niveles séricos son incluso 100 veces mayores que los plasmáticos debido a la acumulación de BDNF plaquetario.

## Discusión

Con la presente revisión quisimos investigar si en la literatura especializada había algún indicio de la asociación entre los niveles o funcionalidad del BDNF y la conducta suicida en pacientes depresivos. Considerando los antecedentes que ya se tenían, expuestos en la introducción, observamos

que la mayoría de los estudios eran evaluando pacientes depresivos contra controles normales y pacientes suicidas en estudios postmortem e individuos sanos por lo que existía la incógnita si los niveles del BDNF o su funcionalidad era un hallazgo más ligado a la depresión que a la conducta suicida.

En la búsqueda de estudios en los últimos 7 años hallamos sólo 6 investigaciones que asocian BDNF en pacientes depresivos suicidas y no suicidas; existiendo un grupo de investigación en Corea que presenta gran experiencia en el tema. De estos estudios, en 4 de ellos se revelan datos que apoyan la tesis que el BDNF se comporta como un marcador independiente de conducta suicida mientras que en dos no hallaron diferencias estadísticamente significativas, tanto en la medición de esta sustancia almacenada en las plaquetas como en la medición de Park en suero venoso. Otra línea de investigación observada es la medición de ARNm de BDNF para la evaluación de su expresión, así vemos nuevamente que los depresivos suicidas tienen menos nivel de ARNm en los monocitos periféricos que los depresivos no suicidas.

En Italia se investigó si el polimorfismo de nucleótido simple Val66Met presentaba asociación con la conducta suicida en pacientes con depresión observando que ambos grupos se comportan de manera diferente en relación a la frecuencia del polimorfismo y que éste, al ingresarlo como predictor de conducta suicida en el análisis multivariado, presenta un OR significativo de 2,64.

Existen diversas limitaciones para estos estudios. En primer lugar debemos considerar los escasos pacientes que todos ellos incluyen, grupos desde 20 a 97 individuos, con los riesgos de cometer error tipo 2 al no encontrar diferencias entre los grupos y por otro lado la metodología transversal que sabemos poco nos dice sobre causalidad y riesgo, limitándose a informar asociatividad de variables. Otro aspecto es la poca depuración de las muestras, en algunos de ellos sin excluir los casos comórbidos y en otros con tiempos libres de fármacos fluctuantes entre 2 y 8 semanas, elementos que sabemos pueden modificar la medición de BDNF.

Debemos concluir que, pese a todas las consideraciones previamente señaladas, existen indicios que los niveles de BDNF se comportarían como un factor adicional en la conducta suicida de los pacientes depresivos; tanto en su medición sanguínea, en la expresión de su ARNm y en la presencia de un polimorfismo de nucleótido único funcional como el Val66Met.

Las futuras líneas de investigación deben llevarnos a diseñar estudios prospectivos de manera de poder definir si los niveles de BDNF séricos son predictores para futuros intentos de suicidio

o quizás sólo sean reflejo de intentos de suicidio realizados. Por otro lado, se deberían aumentar el número de individuos que se estudian en cada brazo de la investigación, con lo que podamos homogeneizar los grupos y disminuir aún más las variables distractoras.

En definitiva se abre una ventana hacia la investigación de frontera, donde no hay muchos elementos certeros y la creación de conocimiento se irá realizando estudio tras estudio, todo esto en pro de la calidad de vida de nuestros pacientes depresivos y además disminuir el fenómeno de la suicidalidad.

### Resumen

*La conducta suicida, comprendida como un continuo que va desde la ideación hasta el suicidio consumado, pasando por el intento de suicidio, es un problema de salud importante en todo el mundo, tanto en población adulta como adolescente. El trastorno depresivo mayor es consistentemente el trastorno más frecuente entre las personas que se suicidan y una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) parece ser un sustrato molecular de estrés, ya que su expresión se reduce en esta condición y sería un factor de riesgo importante para la depresión. Además, el tratamiento antidepressivo tiene efectos sobre los niveles de BDNF opuestas a los del estrés o la depresión. Estudios de autopsias han demostrado que la expresión de mRNA y los niveles de proteína BDNF tendieron a reducirse significativamente en los cerebros de las personas que se han suicidado independiente de los trastornos psiquiátricos, principalmente en la corteza prefrontal y el hipocampo. Por otra parte, los estudios clínicos han demostrado una menor presencia de BDNF sérico en los pacientes deprimidos que han intentado suicidarse en comparación con los controles sanos. Con el fin de separar la posible contaminación que pueda existir entre la depresión y el comportamiento suicida, este artículo revisa la evidencia existente sobre los niveles y la expresión de BDNF en poblaciones con trastorno depresivo mayor con y sin intentos de suicidio.*

**Palabras clave:** Suicidio, Depresión, Factor neurotrófico derivado del cerebro.

### Referencias bibliográficas

1. Pfeffer C, Martins P, Mann J, Sunkenberg M, Ice A, Damore J, *et al.* Child Survivors of Suicide: Psychosocial Characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1997; 36 (1): 65-74.
2. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, *et al.* Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 386-92.
3. Organización Mundial de la Salud. *The World Health Report 2001; Mental Health: New Understanding*, New Hope. WHO, Geneva. 2004.
4. Koplin B, Agathen J. Suicidality in children and adolescents: a review. *Current Opinion in Pediatrics* 2002; 14 (6): 713-7.

5. Oquendo M, Currier D, Mann J. Prospective Studies of suicidal behaviour in major depressive and bipolar disorders: What is the evidence for predictive risk factors? *Acta Psychiatr Scand* 2006; 22: 111-8.
6. Pfeffer C. Suicide in mood disordered children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2002; 11(3): 639-48.
7. Autry A, Monteggia L. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 238-58.
8. Shelton RC. The molecular neurobiology of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 1-11.
9. Charney D, Manji H. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE* 2004 (225): re5.
10. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1089-93.
11. Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol* 2010; 70: 289-97.
12. Bremner J, Narayan M, Anderson E, Staib L, Miller H, Charney D. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 115-8.
13. McEwen B. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism* 2005; 54 (5 Suppl 1): 20-3.
14. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 18-21.
15. Thompson Ray M, Weickert C, Wyatt E, Webster M. Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36: 195-203.
16. Yu H, Chen Z. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32: 3-11.
17. Dwivedi Y, Rizavi H, Conley R, Roberts R, Tamminga C, Pandey G. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 804-15.
18. Castrén E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 58-64.
19. Pandey G, Ren X, Rizavi H, Conley R, Roberts R, Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 1047-61.
20. Krishnan V, Han M, Graham D, Berton O, Renthal W, Russo S, *et al.* Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell* 2007; 131: 391-404.
21. Tebartz van Elst L, Woermann F, Lemieux L, Trimble M. Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2000; 281: 103-6.
22. Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, *et al.* Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 708-14.
23. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 136: 29-37.
24. Ernst C, Deleva V, Deng X, Sequeira A, Pomarenski A, Klempan T, *et al.* Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 22-32.
25. Dwivedi Y, Rizavi H, Zhang H, Mondal A, Roberts R, Conley R, *et al.* Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain: effect of suicide. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 319-28.
26. Deveci A, Aydemir O, Taskin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology* 2007; 56: 93-7.
27. Lee B, Kim H, Park S, Kim Y. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007; 101: 239-44.
28. Dawood T, Anderson J, Barton D, Lambert E,



- Esler M, Hotchkin E, *et al.* Reduced overflow of BDNF from the brain is linked with suicide risk in depressive illness. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 981-3.
29. Kim Y, Lee H, Won S, Park E, Lee H, Lee B, *et al.* Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in mayor depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007; 31: 78-85
  30. Mann J, Waternaux C, Haas G, Malone K. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 181-9.
  31. Lee BH, Kim YK. Reduced platelet BDNF level in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009; 33: 849-53.
  32. Lee B, Kim Y. BDNF mRNA expresión of Peripherals blood mononuclear cells was decreased in depressive patients who had or had not recetly attempted suicide. *J Affect Disord* 2010; 125: 369-73.
  33. Perroud N, Aitchison K, Uher R, Smith R, Huezodíaz P, Marusic A, *et al.* Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP proyect. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 2517-28.
  34. Sarchiapone M, Carli V, Roy A, Iacoviello L, Cuomo C, Latella M, *et al.* Association of Polymorphism (Val66Met) of Brian-Derived Neurotrophic Factor with Suicide Attempts in Depressed Patients. *Neuropsychobiology*. 2008; 57: 139-45.
  35. Park Y-M, Lee B-H, Um TH, Kim S. Serum BDNF levels in relation to illness severity, suicide attempts and central serotonin activity in pacients with mayor depressive disorder: A pilot study. *PloS ONE* 2014; 9 (3): e91061. doi:10.1471/journal.pone.0091061.

---

Correspondencia:

Daniel Silva N.

Av. San Juan Bosco s/n, Concepción, Chile.

Fono: 041-2312799

E-mail: yueccs@vtr.net