

El suicidio y algunos de sus correlatos neurobiológicos.

Segunda parte

Ana G. Gutiérrez-García,^{1,2} Carlos M. Contreras^{2,3}

Actualización por temas

La inducción al suicidio por tratamientos farmacológicos que buscan precisamente lo contrario es un punto de álgido debate. Los datos son concluyentes. Un estudio sueco comparó la presencia o ausencia de antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRSs) en el plasma de suicidas, que lo habían consumado o no de manera violenta. Se encontró que entre los más de 14000 casos estudiados solamente alrededor de 13% tenía niveles plasmáticos detectables de ISRSs, sin diferencias por edades o género y con un menor uso de métodos violentos.¹⁴⁰ En la ciudad de Nueva York se realizó un estudio con suicidas muy jóvenes. En la gran mayoría de ellos no se detectaron rastros de antidepresivos, y sólo en alrededor de 6% se encontraron rastros de imipramina o de fluoxetina, pero no otros antidepresivos, incluida la paroxetina.¹⁴¹ De ser el caso, sólo un muy pequeño porcentaje de los suicidas estaba en tratamiento, que por cierto no sirvió. Estos datos se pueden interpretar de varias maneras, una de las cuales es la conclusión de que ¡un riesgo suicida importante es carecer de la medicación correcta!

En otros estudios tampoco se ha logrado demostrar alguna relación entre uso de antidepresivos y suicidio.¹⁴² Varios estudios de meta-análisis no han logrado demostrar alguna relación entre suicidio y uso de antidepresivos, tanto en adultos como en jóvenes, aunque se acepta que hay un aumento de suicidalidad (no de suicidio consumado) entre niños usuarios de ISRSs.¹⁴³ A pesar de que la farmacoterapia reduce en el corto y largo plazos la morbilidad y mortalidad del suicidio,¹⁴⁴ la suicidalidad es evidentemente un problema complejo que va más allá de las acciones de los antidepresivos.¹⁴⁵

EL USO DE ANTIDEPRESIVOS

De los datos antes mencionados, parece claro que la serotonina y algunos de sus receptores se encuentran alte-

rados tanto en el suicida como en el deprimido. Todo deprimido con ideación suicida debe ser internado y estar bajo supervisión continua, incluido algún tipo de psicoterapia o terapia cognitivo-conductual. Por citar un ejemplo, en los adolescentes, el tratamiento con fluoxetina aunado a psicoterapia, tiene beneficios superiores al solo tratamiento farmacológico.^{146,147} La probabilidad de que ocurra un trastorno de depresión mayor en los adolescentes es de aproximadamente 5% y se han empleado los ISRSs como tratamiento de elección en adolescentes con trastorno depresivo mayor.^{148,149} En otras palabras, la posibilidad de que los antidepresivos, sobre todo los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina, puedan asociarse al suicidio debe tomarse con cautela, ya que su origen se registró en dudosos reportes de caso.^{137,150-152} También es importante destacar que los pensamientos suicidas pueden ocurrir o incrementarse en los primeros días de cualquier tratamiento antidepresivo,¹⁵³ tomando en cuenta de manera no menos importante que los efectos terapéuticos de los antidepresivos tardan siempre en aparecer de dos a tres semanas de iniciado el tratamiento.

Un caso particular es la influencia publicitaria. La tasa de suicidio en Estados Unidos disminuyó significativamente a partir del ingreso de los ISRSs al mercado en 1988.¹⁵⁴ Por el contrario, las indicaciones de alerta en los envases de ISRSs han llevado a una disminución del consumo de estos medicamentos entre los niños y adolescentes, al menos en Gran Bretaña y en Estados Unidos.¹⁵⁵ Asimismo, después de que las agencias reguladoras estadounidenses y europeas plantearon la posibilidad de riesgo de suicidio con el uso de estos antidepresivos, la tasa de suicidio se ha incrementado recientemente entre niños y adolescentes¹⁵⁶ y, al menos en España, ha ocurrido un aumento de las conductas agresivas, con propensión al autodaño, incluida la ideación suicida, aunque no se han registrado suicidios consumados.¹⁵⁷

¹ Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz.

² Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz.

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Xalapa, Veracruz.

Correspondencia: Dr. Carlos M. Contreras. AP 320, Xalapa, 91000, Veracruz, México. E-mail: ccontreras@uv.mx

Es difícil trazar conclusiones definitivas porque puede haber una diferencia importante entre los pacientes que entran a un estudio y aquellos que asisten a la consulta, por lo que es difícil trazar conclusiones definitivas.¹⁵⁸ Sin embargo, es cuestionable la idea de que el uso de ISRSs tenga alguna relación innegablemente indeseable con el suicidio;¹⁵⁹ tal relación no ha podido demostrarse.¹⁶⁰ De lo anterior se concluye que los ISRSs tienen una acción protectora en los adultos y se carece de datos que apoyen alguna relación con el suicidio.¹⁶¹ En otros grupos, los beneficios de los antidepresivos superan con mucho el riesgo de suicidio entre jóvenes y niños deprimidos,^{162,163} tomando en cuenta que: a) los riesgos de los tricíclicos parecen ser ajenos a estas dudas; b) la gente cercana al enfermo debe ser entrenada y alertada de los posibles riesgos;¹⁶⁴ y c) los ISRSs sólo deben ser prescritos por médicos especialistas.¹⁶⁵ Siempre será recomendable recordar que los intentos suicidas son más frecuentes dentro del mes previo y el primer mes después de iniciar el tratamiento, independientemente del tipo de fármaco usado y con o sin el apoyo de psicoterapia.¹⁶⁶ Asimismo, en algunos pacientes vulnerables, el riesgo de suicidio puede incrementarse durante los primeros días de cualquier tratamiento farmacológico o conductual.¹⁶⁷

Desde 1990 aparecieron algunos reportes de alerta sobre el uso de los ISRSs por producir ciertos efectos conductuales entre niños y adolescentes. Éstos incluyeron excitación, inquietud, desinhibición social y especialmente ideas y actitudes de autodaño. Sin embargo, las pruebas clínicas aportaron escasos datos que pudieran confirmar estas primeras observaciones.¹⁶⁸ Es más, en estudios multicéntricos se llegó a la conclusión de que la sertralina es claramente eficaz en adolescentes con depresión mayor y en pacientes de todas las edades con trastorno obsesivo-compulsivo.¹⁶⁹

Los antidepresivos que combinan su acción sobre los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos (venlafaxina, duloxetina, milnacipran, mirtazapina, mianserina o meclobemida) parecen ser muy semejantes en sus acciones a los ISRSs,¹⁷⁰ incluida la venlafaxina, que comparada con los ISRSs (fluoxetina, paroxetina, sertralina o citalopram) sólo parece tener alguna ventaja en el tiempo de remisión de la sintomatología depresiva, aunque los efectos colaterales asociados son semejantes.¹⁷¹ En ambos casos, los efectos clínicos aparecen entre dos y seis semanas después de iniciado el tratamiento, con una ligera ventaja adicional de la venlafaxina en el control de la ansiedad,¹⁷² observación que se reproduce entre niños y adolescentes deprimidos, entre quienes no suelen ser eficaces los antidepresivos tricíclicos.¹⁷³ En un estudio de seguimiento que incluyó mil pacientes con alto riesgo de suicidio, sometidos a tratamiento con paroxetina, se encontró que los más jóvenes redujeron su suicidalidad¹⁷⁴ y no la incrementaron como se había reportado.

En síntesis, las muestras empleadas para definir alguna relación causal entre los ISRSs y el suicidio son notablemente pequeñas como para establecer conclusiones definitivas y

otros estudios de meta-análisis tampoco han podido reproducir las primeras observaciones.¹⁷⁵ En cambio, en estudios controlados, que incluyeron amplias muestras en estudio (en la escala de los miles), no se encontraron datos de suicidalidad distintas al placebo con el uso de escitalopram,¹⁷⁶ fluoxetina,^{158,163,177} paroxetina, sertralina y citalopram.¹⁶² La ideación suicida en las etapas tempranas del tratamiento farmacológico se asocia con frecuencia con el empeoramiento de la sintomatología.¹⁷⁸ Asimismo, en formas resistentes de depresión, los ISRSs se consideran una segunda opción y deben ser manejados sólo por especialistas bien entrenados,¹⁶⁵ tomando en cuenta que el uso continuo de antidepresivos puede aumentar los intentos de suicidio, si bien reduce sustancialmente el riesgo de consumir el suicidio.¹⁷⁹

En cualquier caso, siempre es prudente la precaución en niños y adolescentes que toman antidepresivos, ya que entre ellos es más frecuente la suicidalidad no fatal.¹⁴³ Por ello, es recomendable la vigilancia estrecha de los jóvenes en tratamiento,^{164,180} y debe tenerse a mano alguna terapia de rescate en caso de que surjan otros síntomas, como agitación.¹⁸¹ El tratamiento farmacológico debe restringirse a aquellos casos en que falle la psicoterapia,^{168,182} en cuyo caso puede considerarse el uso solo o combinado de ISRSs con terapia cognitiva.^{183,184}

CARBONATO DE LITIO

Uno de los trastornos asociados a una elevada tasa de suicidio es el trastorno bipolar. Se calcula que el riesgo de suicidio en esta enfermedad es 22 veces mayor que el de la población general.^{185,186} Los resultados de 33 estudios realizados entre las décadas de 1970 y 2000 indicaron claramente una disminución de la ideación suicida durante el tratamiento a largo plazo con litio.¹⁸⁷ Los mecanismos precisos mediante los cuales el litio ejerce un efecto antisuicida no son conocidos aún, pero no cabe duda de que, entre otros, participa el sistema serotoninérgico.¹³ En consistencia, los receptores 5-HT_{2A} intervienen en la patofisiología del trastorno bipolar y el tratamiento con litio incrementa significativamente la densidad de dichos receptores, aunque queda por resolver si el cambio de la densidad de estos receptores es un marcador de rasgo o de estado.⁴⁰ Asimismo, el litio decrementa la fosforilación del CREB en el núcleo amigdalino, donde un incremento en la fosforilación ha sido asociado con el suicidio.¹²⁶

ANTICONVULSIVANTES

Se han probado diversos fármacos anticonvulsivantes en el manejo de la depresión y en algunos casos de ideación suicida. Conviene destacar que este grupo de fármacos tiene acción sobre los receptores GABAérgicos,¹⁸⁸ los cuales

se caracterizan, además de por su acción anticonvulsiva, por una acción ansiolítica,¹⁸⁹ tanto en el nivel clínico¹⁹⁰ como el experimental.¹⁹¹ De modo que algunos anticonvulsivantes pueden ser de utilidad en casos en que la sintomatología predominante sea la ansiosa. La excepción son las benzodiazepinas y sus derivados, ya que su uso constante en pacientes deprimidos tiende a aumentar la sintomatología depresiva.^{192,193}

BENZODIAZEPINAS

En términos clínicos, la depresión suele acompañarse de ansiedad y, como se sabe, en ambos casos puede ocurrir suicidalidad. Notablemente, en un lapso específico de diez años (1992-2002) no se han modificado las características de los suicidas, pues tres cuartas partes emplearon drogas psicotrópicas, con predominio de las benzodiazepinas (55-67%) y, aunque se incrementó su uso, los antidepresivos se usaron en mucha menor escala como agente suicida (9.5-15%).¹⁹⁴ Cuando los trastornos de ansiedad y depresión se asocian, se observa un aumento moderado en la gravedad de los síntomas. Sin embargo, el aumento en las tasas de suicidio puede alcanzar cifras hasta de 43% cuando la depresión se asocia con el trastorno de ansiedad o con la fobia social.¹⁹⁵ Por tanto, los trastornos de ansiedad asociados a depresión aumentan la suicidalidad y desempeñan un papel al facilitar la comisión del acto suicida cuando los pacientes enfrentan un periodo de ansiedad aguda o accesos de ansiedad.¹⁹⁶

En un estudio en Francia, que incluyó a más de 4000 pacientes, se llegó a las siguientes conclusiones que nos parecen relevantes: a) la ansiedad y la depresión coexisten en 41.9% de los casos; b) las benzodiazepinas carecen de efecto sobre la depresión y muchos trastornos de ansiedad, a pesar de tratamientos prolongados; c) en el manejo de los trastornos afectivos, la primera línea son los ISRSs, pero no las benzodiazepinas.¹⁹⁷ Y como indican la American Psychiatric Association y el Texas Medication Algorithm Project, el beneficio de las benzodiazepinas en el largo plazo es cuestionable y debe vigilarse estrictamente.^{198,199} A partir de la Saskatchewan Health Data Bases, se estudió a casi 300000 personas y se encontró una asociación entre el intento de suicidio y el uso de benzodiazepinas, seguido por el de antipsicóticos y, en forma importante, por el antecedente de tratamiento previo por abuso de alcohol. También se destaca el riesgo del uso de benzodiazepinas en no usuarios de antidepresivos y jóvenes del género masculino.²⁰⁰ En consistencia, el flunitrazepam y el nitrazepam son hallazgos frecuentes en el plasma de cadáveres de suicidas ancianos.²⁰¹ Aunque con una muy baja incidencia y con una relación de causalidad muy elusiva, también existe alguna relación entre el suicidio y el uso del alprazolam.²⁰²

Los datos se reproducen en el nivel experimental. Los cambios en el régimen de benzodiazepinas pueden causar

actitudes de autodaño.²⁰³ El diazepam produce un aumento de la autoadministración de estímulos que se consideraron previamente como graves y dolorosos, lo que sugirió un aumento de las conductas autoagresivas.²⁰⁴ En una situación experimental en que los sujetos voluntarios podían elegir una forma de agresión (choques eléctricos) a otros mediante una competencia basada en el tiempo de reacción, se encontró que quienes reciben diazepam (10 mg) llegan a elegir la máxima potencia del choque aplicado al otro, lo cual es aún más evidente entre sujetos que tienen una personalidad hostil.²⁰⁵ Estos resultados se han reproducido usando alprazolam.²⁰⁶ Finalmente, entre los adultos mayores la confluencia del uso de benzodiazepinas, o neurolépticos, con una dependencia funcional y alteraciones cognitivas e insomnio constituyen factores condicionantes para el desarrollo de conducta agresiva verbal.²⁰⁷ En efecto, dado que los antidepresivos van a tardar tiempo en ejercer sus acciones, un médico puede recomendar alguna benzodiazepina para obtener una mejoría más visible en el corto plazo, pero al hacerlo sólo estará atacando la ansiedad.^{208,209} Los ISRSs tienen potencia ansiolítica²¹⁰ y no hay diferencias en la eficacia ansiolítica de éstos y los que actúan sobre la norepinefrina,^{170,211} quizá por sus acciones sobre la amígdala basolateral,²¹² que son reguladas a su vez por sus acciones sobre el BNDF del cerebro²¹³ y como agonistas del receptor 5-HT_{1A}.²¹⁴ En consecuencia, la densidad de receptores periféricos (plaquetas) a benzodiazepinas disminuye en quienes intentaron suicidio, lo que significa una reducción de los sitios de reconocimiento y podría implicar también cambios de este receptor asociados al estrés.²¹⁵ En este caso, y de ser así, la benzodiazepina no tendría donde ejercer sus acciones.

Los receptores 5HT_{1A} parecen intervenir directamente en la modulación de la ansiedad, ya que los agonistas de los receptores somatodendríticos 5HT_{1A}, como la buspirona, la ipsapirona, el 8-OHDPAT, la alnespirona y eltoprazina, poseen efectos ansiolíticos. A su vez, los receptores 5HT_{1B} parecen modular el comportamiento agresivo, ya que ejercen una función inhibitoria sobre la conducta ofensiva (impulsiva). Este autorreceptor somatodendrítico serotoninérgico actúa inhibiendo la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas.²¹⁶ Luego entonces, la 5-HT parece ejercer un efecto inhibitorio sobre la agresión, posiblemente a través de proyecciones del núcleo del rafé dorsal hacia la amígdala, estructura cerebral involucrada tanto en la ansiedad¹²¹ como en la agresión.¹²⁰ Por lo anterior, el uso de ISRSs y/o de agonistas serotoninérgicos podría ser una alternativa de tratamiento más adecuada que el uso de las benzodiazepinas.

ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos convencionales no parecen tener un efecto benéfico sino que, al contrario, parecen aumentar el ries-

go de suicidio,^{217,218} en contraste con las acciones de los antipsicóticos de síntesis reciente.¹³ La evidencia sugiere que los antipsicóticos atípicos, además de ejercer efectos terapéuticos sobre la depresión y la hostilidad, también pueden reducir la conducta suicida en esquizofrénicos²¹⁹ por sus acciones sobre el receptor 5-HT_{2A}²²⁰, ya que la agresión incrementada y la ideación suicida se correlacionan directamente con el incremento de la expresión de estos receptores en la corteza prefrontal.^{13,34} En todo caso, los antipsicóticos atípicos, las sales de litio y la terapia electroconvulsiva (TEC) se usan eficazmente en los casos de suicidalidad;⁴ la TEC se usa inclusive como terapia de mantenimiento en algunos casos.²²¹

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA TEC

La TEC es una alternativa tanto para el manejo de una alteración crónica del estado de ánimo persistente y resistente a la medicación antidepressiva como para los trastornos psicóticos. A pesar de que sus efectos benéficos sobre la ideación suicida son de corta duración,²²² puede resultar útil en aquellos pacientes en que fracasa la adherencia al tratamiento y en aquellos con antecedente de intento suicida que no responden al tratamiento farmacológico.²²³

La imagenología ha ilustrado que el flujo sanguíneo cerebral está disminuido en ambos lados de la corteza frontal y en los núcleos subcorticales de los pacientes deprimidos. Esta anomalía se revierte por la administración de antidepressivos tricíclicos y por ISRSs, pero no por la TEC la cual produce una disminución adicional de flujo en las regiones parietotemporales y cerebelosas, lo que indica diferentes vías de acción.²²⁴ Además de la bien demostrada eficacia de la TEC en el tratamiento de la depresión resistente a la terapia farmacológica, actualmente se están estudiando otras formas de estimulación cerebral, como la estimulación magnética transcraneal, la terapia magnética inductora de crisis convulsivas, la estimulación del nervio vago, la estimulación cerebral profunda y la estimulación transcraneal con corriente directa. Son diferentes métodos con que se han logrado algunos resultados alentadores.^{225,226} Habrá que esperar más resultados.

COMENTARIOS Y CONCLUSIÓN

En síntesis, a pesar de las alternativas de tratamiento farmacológico, por desgracia lo más frecuente es que se carezca tanto de diagnóstico preciso como de tratamiento adecuado de la enfermedad.²²⁷ Todo ello implica una alerta clínica que debe llevar al médico a aplicar el manejo terapéutico farmacológico adecuado y a tener mayor vigilancia sobre la presencia de ideación suicida, sobre todo si hay manifestaciones previas de depresión y de agitación.⁵²

También hay que tomar en cuenta que son varias entidades nosológicas las que se han detectado como antecedentes de suicidio.

Cada vez se conoce más acerca de la biología del suicidio. Una estructura cerebral que se ha implicado en su neurobiología es la amígdala, la cual participa en la regulación de la conducta impulsiva, la ansiedad, la agresión y la memoria emocional. Asimismo, la disfunción del núcleo septal lateral puede dar lugar a la desesperanza comúnmente observada en los sujetos con intentos suicidas. Por último, la corteza prefrontal y el hipocampo son dos estructuras clave en la cognición y el control de la conducta. En conjunto, estas alteraciones se han relacionado con la vulnerabilidad o la diátesis para el comportamiento suicida en individuos con predisposición a la conducta impulsiva y autoagresiva, con la participación básica de diversos sistemas de neurotransmisión.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Isabel Pérez Montfort por revisar el resumen en el idioma inglés. Durante el desarrollo de este trabajo se recibieron los apoyos de PROMEP/103.5/05/1955 UVER-PTC-125 y del CONACYT (CB-2006-1, 61741).

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud: Informe mundial sobre la violencia y la salud. Ginebra: OMS, 2002.
2. Gutiérrez-García AG, Contreras CM, Orozco-Rodríguez CHR. Suicidio, conceptos actuales. *Salud Mental* 2006;29(5):66-74.
3. Lecrubier Y. La influencia de la comorbilidad en la prevalencia de la conducta suicida. *Eur Psychiatry Ed Esp* 2002;9:90-94.
4. Sharma V. Atypical antipsychotics and suicide in mood and anxiety disorders. *Bipolar Disord* 2003;5(Suppl.2):48-52.
5. Mann JJ, Courrier D. A review of prospective studies of biologic predictors of suicidal behavior in mood disorders. *Arch Suicide Res* 2007;11(1):3-16.
6. Beck AT, Brown G, Berchick RJ, Stewart BL, Steer RA. Relationship between hopelessness and ultimate suicide: a replication with psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1990;147:190-195.
7. Joiner TE, Brown JS, Wingate LR. The psychology and neurobiology of suicidal behavior. *Annu Rev Psychol* 2005;56: 287-314.
8. Clarke DM, Kissane DW. Demoralization: its phenomenology and importance. *Aust NZ J Psychiatry* 2002;36:733-742.
9. Aldridge D. Suicidal behaviour: a continuing cause for concern. *Br J Gen Pract* 1992;42:482-485.
10. Schnyder U, Valach L, Bichsel K, Michel K. Attempted suicide. Do we understand the patients' reasons? *Gen Hosp Psychiatry* 1999;21:62-69.
11. Mamo DC. Managing suicidality in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2007;52:59S-70S.
12. Virkkunen M, Rowlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, Nemeroff CB. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51: 20-27.
13. Mann J. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(10):819-828.
14. Pandey GN. Altered serotonin function in suicide. Evidence from platelet and neuroendocrine studies. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:182-200.

15. Aaberg M, Traskman L, Thoren P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1193-1197.
16. Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Nat Med* 1998;4(1):25-30.
17. Lester D. The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(2):45-50.
18. Sher L, Mann JJ, Traskman-Bendz L, Winchel R, Huang YY, Fertuck E, Stanley BH. Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters. *J Affect Disord* 2006;90(1):83-89.
19. Traskman L, Asberg M, Bertilsson L, Sjostrand L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:631-636.
20. Asberg M, Bertilsson L, Martensson B, Scalia-Tomba GP, Thoren P, Traskman-Bendz L. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:201-219.
21. Edman G, Asberg M, Levander S, Schalling D. Skin conductance habituation and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in suicidal patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:586-592.
22. Roy A, Agren H, Pickar D, Linnoila M, Doran AR, Cutler NR, Paul SM. Reduced CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid to 5-hydroxyindoleacetic acid ratios in depressed patients: relationship to suicidal behavior and dexamethasone nonsuppression. *Am J Psychiatry* 1986;143:1539-1545.
23. Jones JS, Stanley B, Mann JJ, Frances AJ, Guido JR, Traskman-Bendz L, Winchel R, Brown RP, Stanley M. CSF 5-HIAA and HVA concentrations in elderly depressed patients who attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1990;147:1225-1227.
24. Roy A, Dejong J, Lamparski D, George T, Linnoila M. Depression among alcoholics: Relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:428-432.
25. Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Rao BS. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* 1992;31: 112-118.
26. Traskman-Bendz L, Alling C, Alasen M, Regnell G, Simonsson P, Ohman R. The role of monoamines in suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand* 1993;371:45-47.
27. Mann JJ, Malone KM, Psych MR, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, Stanley M. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996;15(6):576-586.
28. Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry* 1997;41:162-171.
29. Engström G, Alling CH, Blennow K, Regnell G, Traskman-Bendz L. Reduced cerebrospinal HVA concentrations and HVA/5HIAA ratios in suicide attempters monoamine metabolites in 120 suicide attempters and 47 controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:399-405.
30. Stanley M, Mann JJ: Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1983;1(8318):214-216.
31. Placidi GP, Oquendo MA, Malone KM, Huang YY, Ellis SP, Mann JJ. Aggressivity, suicide attempts, and depression: relationship to cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels. *Biol Psychiatry* 2001;50(10):783-791.
32. Palacios JM, Mengod G, Hoyer D. Brain Serotonin receptor subtypes: radioligand binding assays, second messengers, ligand autoradiography, and in situ hybridization histochemistry. En: Conn PM (ed). *Receptors: molecular biology, receptor subclasses, localization, and ligand design. Methods in Neurosciences Vol. 12.* San Diego, CA: Academic Press;1993.
33. Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 2001;24(5):467-477.
34. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Pandey SC, Pesold C, Roberts RC, Conley RR, Tamminga CA. Higher expression of serotonin 5-HT (2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry* 2002;159:419-429.
35. Arango V, Ernberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT2 and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(11):1038-1047.
36. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, Chen JJ, Mann JJ. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(6):892-903.
37. Arango V, Underwood MD, Mann JJ: Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Prog Brain Res* 2002;136:443-453.
38. Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM: Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1995;152:850-855.
39. Gross-Isseroff R, Biegon A, Voet H, Weizman A. The suicide brain a review of postmortem receptor/transporter binding studies. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;22(5):653-661.
40. Pandey GN, Pandey SC, Ren X, Dwivedi Y, Janicak PG. Serotonin receptors in platelets of bipolar and schizoaffective patients: effect of lithium treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;170(2):115-123.
41. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(1):37-43.
42. Miller LA. Impulsivity, risk-taking, and the ability to synthesize fragmented information after frontal lobectomy. *Neuropsychologia* 1992;30(1):69-79.
43. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation – a possible prelude to violence. *Science* 2000;289:591-594.
44. Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, Campbell C, Keil J, Brodsky B, Kegeles LS, Cooper TB, Parsey RV, Van Heertum RL, Mann JJ. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):14-22.
45. Kamally M, Oquendo MA, Mann JJ. Understanding the neurobiology of suicidal behavior. *Depress Anxiety* 2001;14(3):164-176.
46. Shallice T, Burgess P. The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351(1346):1405-1411.
47. Plutchik R. Outward and inward directed aggressiveness: the interaction between violence and suicidality. *Pharmacopsychiatry* 1995;Suppl 2:47-257.
48. Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23(1):11-25.
49. Tadano-Adano T, Abe Y, Morikawa Y, Asao T, Hozumi M, Takahashi N, Tan-No K, Kisara K. Involvement of dopaminergic neurons in mouse-killing aggression in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19(8):527-531.
50. Ossawska G, Klenk-Majewska B, Zebrowska-Lupina L. Acute effect of dopamine agonists and some antidepressants in stress-induced deficit of fighting behavior. *Pol J Pharmacol* 1996;48(4):403-408.
51. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 2006;113(2):296-320.
52. Maris RW. Suicide. *Lancet* 2002;360:319-326.
53. Van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality. *Can J Psychiatry* 2003;48(5):292-300.
54. Conner KR, Cox C, Duberstein PR, Tian L, Nisbet PA, Conwell Y. Violence, alcohol, and completed suicide: a case-control study. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1701-1705.
55. Correa H, De Marco L, Boson W, Viana MM, Lima VF, Campi-Azevedo AC, Noronha JC, Guatimosim C, Romano-Silva MA. Analysis of T102C 5HT2A polymorphism in Brazilian psychiatric inpatients: relationship with suicidal behavior. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22(5-6):813-817.
56. Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 2003;37(5):375-386.
57. Courtet P, Jollant F, Castelnaud D, Buresi C, Malafosse A. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;133(1):25-33.

58. Viana MM, De Marco LA, Boson WL, Romano-Silva MA, Correa H. Investigation of A218C tryptophan hydroxylase polymorphism: association with familial suicide behavior and proband's suicide attempt characteristics. *Genes Brain Behav* 2006;5(4):340-345.
59. Volavka J. The neurobiology of violence: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* 1999;11:307-314.
60. Brunner J, Bronisch T. Neurobiological correlates of suicidal behavior. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999;67(9):391-412.
61. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(8):804-815.
62. Contreras CM, Azamar-Arismendi G, Saavedra M, Hernández-Lozano M. A Five-Day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study. *Arch Med Res* 2006;37:907-913.
63. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev* 2003;24(4):523-538.
64. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Conley RR: Decreased catalytic activity and expression of protein kinase C isozymes in teenage suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:685-693.
65. Mann JJ, McBride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, Demeo MD, Mieczkowski TA, Myers JE, Stanley M: Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatr* 1992;49(6):442-446.
66. Pfeffer CR, Normandin L, Kakuma T. Suicidal children grow up: relations between family psychopathology and adolescents' lifetime suicidal behavior. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(5):269-275.
67. Chioqueta AP, Stiles TC. Suicide risk in outpatients with specific mood and anxiety disorders. *Crisis* 2003;24(3):105-112.
68. Tanskanen A, Vartiainen E, Tuomilehto J. High serum cholesterol and risk suicide. *Am J Psychiatry* 2000;157:648-650.
69. Lalovic A, Levy E, Canetti L, Sequeira A, Montoudis A, Turecki G: Fatty acid composition in postmortem brains of people who completed suicide. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32(5):363-370.
70. Maes M, Christophe A, Delanghe J. Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999;85:275-291.
71. Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev* 2004;44:509-538.
72. Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. *British J Psychiatry* 1996;169:682-689.
73. Huang TL, Wu SCH, Chiang YS, Chen JF. Correlation between serum lipid, lipoprotein concentrations and anxious state, depressive state or major depressive disorder. *Psychiat Res* 2003;118:147-153.
74. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43:315-319.
75. Vartiainen D, Puska P, Kekkanen J, Tuomilehto J, Lonnqvist J, Ehnholm C. Serum cholesterol concentration and mortality from accidents, suicide, and other violent causes. *BMJ* 1994;309(6952):445-447.
76. Freedman DS, Byers T, Barrett DH, Stroup NE, Eaker E, Monroe-Blum H. Plasma lipid levels and psychologic characteristic in men. *Am J Epidemiol* 1995;141:507-517.
77. Iribarren C, Reed DM, Wergowske G, Burchfiel CM, Dwyer JH. Serum cholesterol level and mortality due to suicide and trauma in the Honolulu Heart Program. *Arch Int Med* 1995;155:695-700.
78. Zureik M, Courbon D, Ducimetiere P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study 1. *Brit Med J* 1996;313:649-651.
79. Alvarez C, Creminter D, Lesieur P, Gregorie A, Gilton A, Macquin-Mavies, Jarreau J, Spreux-Varogoux O. Low blood cholesterol and low platelet serotonin levels in violent suicide attempts. *Biol Psychiatry* 1999;45:1066-1069.
80. Almeida-Montes LG, Valles-Sanchez V, Moreno-Auil J, Chavez-Balderas RA, García-Marin JA, Cortes-Sotres JF, Heinze-Martin G. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. *J Psychiat Neurosci* 2000;25:371-377.
81. Ellison LF, Morrison HI. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology* 2001;12(2):168-172.
82. Deisenhammer EA, Kramer-Reintadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Wolfgang FW. No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res* 2004;121(3):253-261.
83. Brunner J, Bronisch T, Pfister H, Jacoi F, Höfler M, Wittchen HU. High cholesterol, triglycerides, and body-mass index in suicide attempters. *Arch Suicide Res* 2006;10(1):1-9.
84. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz L, Lamantia AS, McNamara JO. *Neuroscience*. Massachusetts: Sinauer Associates, INC Publishers;1997.
85. Djalali S, Holtje M, Grosse G, Rothe T, Stroth T, Grosse J, Deng DR, Hellweg R, Grantyn R, Hortnagl H, Ahnert-Hilger G. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on glial cells and serotonergic neurons during development. *J Neurochem* 2005;92(3):616-627.
86. Tsai SJ. Possible involvement of the BDNF-dependent pathway in treatment-emergent suicidality or decreased response to antidepressants. *Med Hypotheses* 2005;65(5):942-946.
87. 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(1-2):29-37.
88. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005;4(2):141-194.
89. Chourbaji S, Hellweg R, Brandis D, Zorner B, Zacher C, Lang UE, Henn FA, Hortnagl H, Gass P. Mice with reduced brain-derived neurotrophic factor expression show decreased choline acetyltransferase activity, but regular brain monoamine levels and unaltered emotional behavior. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;121(1-2):28-36.
90. Givalois L, Marmigere F, Rage F, Ixart G, Arancibia S, Tapia-Arancibia L: Immobilization stress rapidly and differentially modulates BDNF and TrkB mRNA expression in the pituitary gland of adult male rats. *Neuroendocrinology* 2001;74(3):148-159.
91. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 1995;771:234-239.
92. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(1):131-137.
93. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS: Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002;22(8):3251-3261.
94. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatr* 1997;54:597-606.
95. Mallei A, Shi B, Mochetti I. Antidepressant treatments induce the expression of basic fibroblast growth factor in cortical and hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 2002;61:1017-1024.
96. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee SW, Yoon D, Han C, Kim DJ, Choi SH. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(1):78-85.
97. Wilner P: Animal models of depression. En: Den Boer JA, Sitsen JM (eds). *Handbook of depression and anxiety. A biological approach*. New York: Marcel Dekker, Inc;1994.
98. Seligman ME. *Helplessness on development, depression and death*. New York: Freeman and Company Press;1975.
99. Weiss JM. Effects of coping behavior with and without a feedback signal conditions on stress pathology in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1971;77:1-13.
100. Seligman ME, Maier SF. Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol* 1967;122:1-9.

101. Overmier JB. On learned Helplessness. *Int Physiol Behav Sci* 2002;37(1):4-8.
102. Berton O, Covington HE, Ebner K, Tsankova NM, Carle TL, Ulerly P, Bhonsle A, Barrot M, Krishnan V, Singewald GM, Singewald N, Birnbaum M, Neve RL, Nestler EJ. Induction of deltaFosB in the periaqueductal gray by stress promotes active coping responses. *Neuron* 2007;55(2):289-300.
103. Kaur R, Chopra K, Singh D: Role of alpha2 receptors in quercetin-induced behavioral despair in mice. *J Med Food* 2007;10(1):165-168.
104. Fu AL, Wu SP, Dong ZH, Sun MJ. A novel therapeutic approach to depression via supplement with tyrosine hydroxylase. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351(1):140-145.
105. Bertaina-Anglade V, La Rochelle CD, Scheller DK. Antidepressant properties of rotigotine in experimental models of depression. *Eur J Pharmacol* 2006;548(1-3):106-114.
106. Koponen E, Rantamäki T, Voikar V, Saarelainen T, MacDonald E, Castrén E. Enhanced BDNF signaling is associated with an antidepressant-like behavioral response and changes in brain monoamines. *Cell Mol Neurobiol* 2005;25(6):973-980.
107. Deak T, Bellamy C, D'Agostino LG, Rosanoff M, Mcelderry NK, Bordner KA. Behavioral responses during the forced swim test are not affected by anti-inflammatory agents or acute illness induced by lipopolysaccharide. *Behav Brain Res* 2005;160(1):125-134.
108. Pedrazzoli M, Benedito MA. Rapid eye movement sleep deprivation-induced down-regulation of beta-adrenergic receptors in the rat brainstem and hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;79(1):31-36.
109. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(12):1358-1367.
110. Ukai M, Maeda H, Nanya Y, Kameyama T, Matsuno K. Beneficial effects of acute and repeated administrations of sigma receptor agonists on behavioral despair in mice exposed to tail suspension. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;61(3):247-252.
111. Sallinen J, Haapalinna A, MacDonald E, Viitamaa T, Lähdesmäki J, Rybníková E, Pelto-Huikko M, Kobilka BK, Scheinin M. Genetic alteration of the alpha2-adrenoceptor subtype c in mice affects the development of behavioral despair and stress-induced increases in plasma corticosterone levels. *Mol Psychiatry* 1999;4(5):443-452.
112. Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol* 2005;75(2):143-160.
113. Contreras CM, Alcalá-Herrera V, Marván ML. Action on antidepressant on the septal nuclei on the rat. *Physiol Behav* 199;46:793-798.
114. Contreras CM, Rodríguez-Landa JF, Gutiérrez-García AG, Bernal-Morales B. The lowest effective dose of fluoxetine in the forced swim test significantly affects the firing rate of lateral septal nucleus neurones in the rat. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):231-236.
115. Thomas E, Yadin E, Strickland CE. Septal unit activity during classical conditioning: a regional comparison. *Brain Res* 1991;547:303-308.
116. Contreras CM, Chacón L, Rodríguez-Landa JF, Bernal-Morales B, Gutiérrez-García AG. Spontaneous firing rate of lateral septal neurons decreases after forced swimming test in Wistar rat. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiat* 2004;28(2):343-348.
117. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954;47(6):419-427.
118. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
119. Loas G, Perot JM, Chignague JF, Trespalacios H, Delahousse J. Parasuicide, anhedonia, and depression. *Compr Psychiatry* 2000;41(5):369-372.
120. Eichelman B. The limbic system and aggression in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 1983;7(3):391-394.
121. Davis M, Rainnie D, Cassell M: Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends Neurosci* 1994;17(5):208-214.
122. Adolphs R, Tranel D, Damasio AR. The human amygdala in social judgment. *Nature* 1998;393(6684):470-474.
123. Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci* 1998;21(7):294-299.
124. McDonald AJ. Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog Neurobiol* 1998;55(3):257-332.
125. Muller JL, Sommer M, Weber T, Hajak G. Neurobiology of violence: results of empirical and experimental studies of reactive violence. *Psychiatr Prax* 2004;Suppl 1:S50-1.
126. Young LT, Bezchlibnyk YB, Chen B, Wang JF, Macqueen GM. Amygdala cyclic adenosine monophosphate response element binding protein phosphorylation in patients with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and drug treatment. *Biol Psychiatry* 2004;55(6):570-577.
127. Pandey GN, Dwivedi Y, Pandey SC, Teas SS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA. Low phosphoinositide-specific phospholipase C activity and expression of phospholipase C beta1 protein in the prefrontal cortex of teenage suicide subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156(12):1895-1901.
128. Reisch JS, Li PP, Warsh JJ, Kish SJ, Young LT. Reduced adenylyl cyclase immunolabeling and activity in postmortem temporal cortex of depressed suicide victims. *J Affect Disord* 1999;56(2-3):141-151.
129. Roy-Byrne PP. The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 2:14-20.
130. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática: Estadística de intentos de suicidio y suicidios. Cuaderno no. 8. México:INEGI;2002.
131. Franklin TB, Perrot-sinal TS. Sex and ovarian steroids modulate brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in rat hippocampus under stressful and non-stressful conditions. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(1):38-48.
132. Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(2):169-92.
133. Contreras CM, Lara-Morales H, Molina-Hernández M, Saavedra M, Arrellín-Rosas G. An Early Lesion of the Lateral Septal Nuclei Produces Changes in the Forced Swim Test Depending on Gender. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1995;19:1277-1284.
134. Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids: Biosynthesis and function. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:1-18.
135. Martínez-Mota L, Contreras CM, Saavedra M. Progesterone reduces immobility in rats forced to swim. *Arch Med Res* 1999;30:286-289.
136. Estrada-Camarena E, Contreras CM, Saavedra M, Luna-Baltazar I, López-Rubalcava C. Participation of the lateral septal nuclei (LSN) in the antidepressant-like actions of progesterone in the forced swimming test (FST). *Behav Brain Res* 2002;134(1-2):175-183.
137. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(4):318-324.
138. Richardson TA, Robinson RD. Menopause and depression: a review of psychologic function and sex steroid neurobiology during the menopause(1). *Prim. Care Update Ob Gyns* 2000;7(6):215-223.
139. Higley JD, Mehlman PT, Poland RE, Taub DM, Vickers J, Suomi SJ, Linnoila M. CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biol Psychiatry* 1996;40(11):1067-1082.
140. Fazel S, Grann M, Ahlner J, Goodwin G. Suicides by Violent Means in Individuals Taking SSRIs and Other Antidepressants: A Postmortem Study in Sweden, 1992-2004. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(5):503-506.
141. Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, Teres JJ. Paroxetine, other antidepressants, and youth suicide in New York City: 1993 through 1998. *J Clin Psychiatry* 2004;65(7):915-918.
142. Dahlberg M, Lundin D. Antidepressants and the suicide rate: is there really a connection? *Adv Health Econ Health Serv Res* 2005;16:121-141.
143. Sakinofsky I. Treating suicidality in depressive illness. Part 2: does treatment cure or cause suicidality? *Can J Psychiatry* 2007;52(6 Suppl 1):85S-101S.
144. Gonda X, Fountoulakis KN, Kaprinis G, Rihmer Z. Prediction and prevention of suicide in patients with unipolar depression and anxiety. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6(1):23.

145. Sakinofsky I. Treating suicidality in depressive illness. Part I: current controversies. *Can J Psychiatry* 2007;52(6 Suppl 1):71S-84S.
146. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for adolescents with depression study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):807-820.
147. Wong IC, Besag FM, Santosh PJ, Murray ML. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Drug Saf* 2004;27(13):991-1000.
148. Rossi A, Barraco A, Donda P. Fluoxetine: a review on evidence based medicine. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004; 3(1): 2.
149. Doggrell SA. Fluoxetine-do the benefits outweigh the risk in adolescent major depression? *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(1):147-150.
150. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:207-210.
151. Lapierre YD. Suicidality with selective serotonin reuptake inhibitors: valid claim? *Rev Psychiatr Neurosci* 2003;28(5):340-347.
152. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 2004;292(3):338-343.
153. Healy D, Alfred G. Antidepressant drug use & the risk of suicide. *Int Rev Psychiatry* 2005;17(3):163-172.
154. Milane MS, Suchard MA, Wong ML, Licinio J. Modeling of the temporal patterns of fluoxetine prescriptions and suicide rates in the United States. *PLoS Med* 2006;3(6):e190.
155. Kurian BT, Ray WA, Arbogast PG, Fuchs DC, Dudley JA, Cooper WO. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescribing for children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(7):690-696.
156. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkins JA, Herings RM, Mann JJ. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007;164(9):1356-1363.
157. Jimenez-Arriero M, Fernández I, Vidal J, Herráez C, Parellada M, Cruz M, Pérez-Cayuela P, Ausejo M. Selective serotonin reuptake inhibitors: use in children and adolescents with major depressive disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(5):342-350.
158. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(3):CD004851.
159. Baldessarini RJ, Tondo L, Strombom IM, Dominguez S, Fawcett J, Licinio J, Oquendo MA, Tollefson GD, Valuck RJ, Tohen M. Ecological studies of antidepressant treatment and suicidal risks. *Harv Rev Psychiatry* 2007;15(4):133-145.
160. Kaizar EE, Greenhouse JB, Seltman H, Kelleher K. Do antidepressants cause suicidality in children? A Bayesian meta-analysis. *Clin Trials* 2006;3(2):73-98.
161. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Mann JJ. Relationship between antidepressants and suicide Attempts: and data sets. *Am J Psychiatry* 2007;164:1044-1049.
162. Sharp SC, Hellings JA. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression in children and adolescents: practitioner review. *Clin Drug Investig* 2006;26(5):247-255.
163. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297(15):1683-1696.
164. Bhatia SK, Bhatia SC. Childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician* 2007;75(1):73-80.
165. Cohen D. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned? *Psychother Psychosom* 2007;76(1):5-14.
166. Simon GE, Savarino J. Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2007;164(7):1029-1034.
167. Hegerl U. Antidepressants and suicidality: Risk-benefit analysis. *Nervenarzt* 2007;78(1):7-14.
168. Bailly D. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in children and adolescents. *Presse Med* 2006;35(10 Pt 2):1507-1515.
169. March JS, Klee BJ, Kremer CM. Treatment benefit and the risk of suicidality in multicenter, randomized, controlled trials of sertraline in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(1-2):91-102.
170. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Craig NJ, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A Meta-analysis of Studies of Newer Agents. *Biol Psychiatry* 2007;62(11):1217-1227.
171. Shelton CI. Long-term management of major depressive disorder: are differences among antidepressant treatments meaningful? *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 17:29-33.
172. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 2002;16(1):4-13.
173. Ryan ND. Child and adolescent depression: short-term treatment effectiveness and long-term opportunities. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12(1):44-53.
174. Bauer MS, Wisniewski SR, Kogan JN, Marangell LB, Thase ME, Sachs G. Brief report: paroxetine in younger and adult individuals at high risk for suicide. *Psychopharmacol Bull* 2006;39(1):31-37.
175. Khan A, Schwartz K. Suicide risk and symptom reduction in patients assigned to placebo in duloxetine and escitalopram clinical trials: analysis of the FDA summary basis of approval reports. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19(1):31-36.
176. Baldwin DS, Reines EH, Guiton C, WEILLER E. Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. *Ann Pharmacother* 2007;41:1583-1592.
177. Tauschner-Wisniewski S, Disch D, Plewes J, Ball S, Beasley CM. Evaluating suicide-related adverse events in clinical trials of fluoxetine treatment in adults for indications other than major depressive disorder. *Psychol Med* 2007;20:1-9.
178. Perlis RH, Beasley CM, Wines JD, Tamura RN, Cusin C, Shear D, Amsterdam J, Quitkin F, Strong RE, Rosenbaum JF, Fava M. Treatment-associated suicidal ideation and adverse effects in an open, multicenter trial of fluoxetine for major depressive episodes. *Psychother Psychosom* 2007;76(1):40-46.
179. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(12):1358-1367.
180. Köhler M, Fegert JM. Medical treatment of depression in children and adolescents. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2007;56(3):224-233.
181. Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. Controversy revisited: Selective serotonin reuptake inhibitors in paediatric depression. *World J Boil Psychiatry* 2006;7(4):251-260.
182. Boylan K, Romero S, Birmaher B. Psychopharmacologic treatment of pediatric major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191(1):27-38.
183. Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, Weller E, Waslick B, Casat C, Walkup J, Pathak S, Rohde P, Posner K, March J; Columbia Suicidality Classification Group; TADS TEAM. Treatment for adolescents with depression study (TADS): safety results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(12):1440-1455.
184. Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Posner K, Birmaher B, Ryan N, Jensen P, Curry J, Vitiello B, Lopez M, Shon SP, Pliszka SR, Trivedi MH; Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. Texas children's medication algorithm project: update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(6):667-686.

185. Nilsson A. Lithium therapy and suicide risk. *J Clin Psychiatry* 1999;Suppl 2:85-88.
186. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(3):163-172.
187. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann N Y Acad Sci* 2001;932:24-38.
188. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem* 2005;5(1):3-14.
189. Ashton H, Young AH. GABA-ergic drugs: exit stage left, enter stage right. *J Psychopharmacol* 2003;17(2):174-178.
190. Sthal SM. Anticonvulsants as anxiolytics, part 1: tiagabine and other anticonvulsants with actions on GABA. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):291-292.
191. Elliot EE, White JM. Long-term abecarnil administration produces tolerance and withdrawal signs in the rat. *Eur J Pharmacol* 2000;394(2-3):237-245.
192. Nathan RG, Robinson D, Cherek DR, Davison S, Sebastián S, Hack M. Long-term benzodiazepine use and depresión. *Am J Psychiatry* 1985;142(1):144-145.
193. Wolter-Henseler DK, Gadatsch MA, Schulte E. Depression and benzodiazepine dependence in the elderly. On the complexity of psychiatric manifestations and psychiatric treatment. *Psychiatr Prax* 1994;21(4):157-159.
194. Staikowsky F, Theil F, Candella S. Trends in the pharmaceutical profile of intentional drug overdoses seen in the emergency room. *Presse Med* 2005;34(12):842-846.
195. Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, Ouellette R. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 1989;60(Suppl 2):1209-1214.
196. Lecrubier Y. Risk factors for suicide attempts: epidemiological evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;X:S114.
197. Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Anxiety and depressive disorders in 4,425 long term benzodiazepine users in general practice. *Encephale* 2007;33(1):32-38.
198. Texas Medication Algorithm Project (TMAP). Depression Module. Austin: Texas Department of Mental Health;1998.
199. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2000;157.
200. Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and / or antidepressant use. *Ann Epidemiol* 1997;7(8):568-574.
201. Carlsten A, Waern M, Holmgren P, Allebeck P. The role of benzodiazepines in elderly suicides. *Scand J Public Health* 2003;31(3):224-228.
202. Kravitz HM, Fawcett J, Newman AJ. Alprazolam and depression: a review of risks and benefits. *J Clin Psychiatry* 1993;54: S78-84.
203. Neale G, Smith AJ. Self-harm and suicide associated with benzodiazepine usage. *Br J Gen Pract* 2007;57(538):407-408.
204. Berman ME, Jones GD, McCloskey MS. The effects of diazepam on human self-aggressive behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178(1):100-106.
205. Ben-Porath DD, Taylor SP. The effects of diazepam (valium) and aggressive disposition on human aggression: an experimental investigation. *Addict Behav* 2002;27(2):167-177.
206. Bond AJ, Curran HV, Bruce MS, O'sullivan G, Shine P. Behavioural aggression in panic disorder after 8 weeks' treatment with alprazolam. *J Affect Disord* 1995;35(3):117-123.
207. Voyer P, Verreault R, Azizah GM, Desrosiers J, Champoux N, Bédard A. Prevalence of physical and verbal aggressive behaviours and associated factors among older adults in long-term care facilities. *BMC Geriatr* 2005;5:13.
208. Berk M. Selective serotonin reuptake inhibitors in mixed anxiety-depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:S41-S45.
209. Doraiswamy PM. Contemporary management of comorbid anxiety and depression in geriatric patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:30-35.
210. Nutt DJ, Stein DJ. Understanding the neurobiology of comorbidity in anxiety disorders. *CNS Spectr* 2006;11(10 Suppl 12):13-20.
211. Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, Seifert CA, Krishen A, Goodale EP, Tucker VL. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: A meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008;42(2):134-40.
212. Izumi T, Inoue T, Kitaichi Y, Nakagawa S, Koyama T. Target brain sites of the anxiolytic effect of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Eur J Pharmacol* 2006;534(1-3):129-132.
213. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2007;33(1): 73-83.
214. De Paulis T. Drug evaluation: Vilazodone—a combined SSRI and 5-HT1A partial agonist for the treatment of depression. *IDrugs* 2007;10(3):193-201.
215. Marazziti D, Dell'Osso B, Baroni S, Masala I, Di Nasso E, Giannaccini G, Conti L. Decreased density of peripheral benzodiazepine receptors in psychiatric patients after a suicide attempt. *Life Sci* 2005;77(26):3268-3275.
216. De Boer SF, Lesourd M, Mocaër E, Koolhaas JM. Somatodendritic 5-HT1A autoreceptors mediate the anti-aggressive actions of 5-HT1A receptor agonists in rats: an ethopharmacological study with S-15535, alnespirone, and WAY-100635. *Neuropsychopharmacology* 2000;23(1):20-33.
217. Battaglia J, Wolff TK, Wagner-Johnson DS, Rush AJ, Carmody TJ, Basco MR. Structured diagnostic assessment and depot fluphenazine treatment of multiple suicide attempters in the emergency department. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(6):361-372.
218. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2001; 1(2):127-135.
219. Keck PE, Strakowski SM, Mcelroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;Suppl 3:4-9.
220. Mann JJ, McBride PA, Stanley M. Postmortem serotonergic and adrenergic receptor binding to frontal cortex: correlations with suicide. *Psychopharmacol Bull* 1986;22(3):647-649.
221. Blier P, Keller MB, Pollack MH, Thase ME, Zajecka JM, Dunner DL. Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68(3):e06.
222. Sharma V. The effect of electroconvulsive therapy on suicide risk in patients with mood disorders. *Can J Psychiatry* 2001;46(8):704-709.
223. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley CJR, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):407-418.
224. Kohn Y, Freedman N, Lester H, Krausz Y, Chisin R, Lerer B, Bonne O. 99mTc-HMPAO SPECT study of cerebral perfusion after treatment with medication and electroconvulsive therapy in major depression. *J Nucl Med* 2007;48(8):1273-1278.
225. Carpenter LL. Neurostimulation in resistant depression. *J Psychopharmacol* 2006;20(3 Suppl):35-40.
226. Rau A, Grossheinrich N, Palm U, Pogarell O, Padberg F. Transcranial and deep brain stimulation approaches as treatment for depression. *Clin EEG Neurosci* 2007;38(2):105-115.
227. Healy D, Whitaker C. Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28(5):331-337.

