

Emiliano Tesoro Cruz, Sandra A. Rojas Osornio y Vilma Carolina Bekker Méndez

Serotonina, depresión y suicidio

La depresión y el suicidio se han convertido en algo trivial. Sin embargo, su complejidad requiere un análisis desde distintos enfoques para considerar que las capacidades biológicas de una persona están gobernadas por su genética e influenciadas no sólo por otras enfermedades o trastornos psiquiátricos, sino por otros aspectos de su ambiente que dan lugar a la depresión y a la conducta suicida.

Hablar sobre ansiedad o estrés, depresión y suicidio en los tiempos que vivimos se ha convertido en algo trivial. Como muestra de ello, frecuentemente nos enteramos por los medios de comunicación sobre la muerte de alguna persona famosa, o incluso de alguien que conocemos, ocurrida como resultado de su suicidio. La pregunta inmediata que surge, en particular para el caso de los famosos, es: ¿por qué alguien con tanta prestancia, fortuna y popularidad ha cometido tal acción? La respuesta es compleja, pues en dicho acto participan e interactúan numerosos factores. En el presente artículo analizaremos algunos con mayor o menor profundidad.

■ Depresión y suicidio

■ La depresión ha sido reconocida en los últimos años como una causa importante de la comisión de suicidios. Dicho trastorno es una enfermedad mental que en el mundo origina numerosos problemas de salud y discapacidad (Ferrari y cols., 2013). La depresión confiere a la población que la padece, como rasgo fundamental, la incapacidad de sentir placer, denominada en términos médicos como anhedonia. El padecimiento se caracteriza además por la presencia de tristeza, de sentimientos de culpa o baja autoestima, de pérdida de interés por aquello que rodea a la persona, de trastornos del sueño y del apetito, así como de una sensación de cansancio y de una notoria falta de concentración.

Cabe señalar que más de 350 millones de personas en el mundo viven con depresión (Ferrari y cols., 2013), sin que esta enfermedad distinga sexo, raza, edad o condición socioeconómica, por lo que puede afectar a cualquiera. La depresión



va más allá de un simple estado de ánimo y repercute en la capacidad para llevar a cabo tareas cotidianas, provoca angustia y tiene efectos nefastos sobre las relaciones con la familia y las amistades.

En los últimos años, la depresión ha tendido a crecer en México y se ubica entre las principales causas de atención en la consulta externa del Instituto Mexicano del Seguro Social, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, así como de los hospitales públicos, tanto de la Secretaría de Salud federal como de los gobiernos estatales. Se calcula, de acuerdo con cifras del sector salud, que entre 2.5% y 3% de la población de la República Mexicana (alrededor de 3 millones de personas) sufre de depresión, desde casos leves hasta graves, y se estima que 25 millones de mexicanos podrían desarrollar este trastorno en el futuro cercano. Datos recientes acerca de la salud de la población mexicana muestran cómo las enfermedades mentales, por su curso crónico y por la falta de tratamiento en gran parte de los casos, provocan una discapacidad mayor en comparación con muchas otras enfermedades crónicas de las llamadas orgánicas o somáticas.

Según información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las personas con trastornos mentales no tratadas representan 13% del total de la carga de la morbilidad mundial; asimismo, la depresión está en el tercer lugar entre las causas de enfermedad. Dicho trastorno tiene un mayor impacto en los países de ingresos medios –como México– y se considera que, de no hacer algo, para el 2030 podría ser la principal causa de morbilidad en todo el mundo.

Por otro lado, también de acuerdo con datos de la OMS, cada año se suicidan cerca de 800 000 personas; actualmente es la segunda causa de muerte en la población de jóvenes con edades comprendidas entre los 15 y los 29 años. En más de 50% de los casos no recibieron ningún tipo de tratamiento. En México, la información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía indica, a su vez, que la tasa de suicidio ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años, pasando de un poco más de 2 500 casos registrados en 1994 a 6 425 casos en 2015. En 2017 la tasa de suicidio fue de 5.2 por cada 100 000 habitantes; la tasa más alta

de suicidio correspondió a la población de entre 20 y 24 años, con 9.3 por cada 100 000 jóvenes.

Aproximadamente, 5% de los hombres y 9% de las mujeres padecen episodios depresivos cada año (Ferrari y cols., 2013; Kessler y cols., 2005) y, en su forma más grave, el trastorno que llegan a presentar puede conducirlos al suicidio. Se estima que en 2015 hubo 788 000 suicidios en el mundo (Mangal, 2018), muchos de ellos ocurridos de manera impulsiva en momentos de crisis que merman la capacidad de los sujetos para afrontar problemas financieros, separaciones, alguna enfermedad debutante o situaciones que, aunque bien pudieran ser sobrellevadas por la mayoría, en individuos con trastornos depresivos los conducen a optar por el suicidio. Desde esta perspectiva, una persona susceptible o vulnerable será aquella que presenta un desequilibrio entre factores sociales adversos, psicológicos o genéticos, e interacciones inapropiadas entre éstos.

■ Factores que contribuyen a la instalación de la depresión y llevan al suicidio

■ La biografía de diversas personalidades del medio artístico y la farándula que han cometido suicidio muestra que la gran mayoría a lo largo de su vida –pero básicamente en la infancia (durante la primera década)– sufrió algún evento que muy probablemente provocó un estado depresivo en los años subsiguientes tras obtener mayor conciencia de aquel acontecimiento catastrófico (por ejemplo, divorcio de los padres, abandono o inestabilidad por cambios constantes de residencia, abuso sexual, *bullying*), lo cual pudo llevarlos al consumo en exceso de sustancias como el alcohol, la heroína, el *crack* o los analgésicos opioides. En otros casos, el evento asociado fue un estado mental alterado por alguna patología conocida, pero no aceptada (convulsiones cerebrales por traumatismos craneales repetidos, anorexia o bulimia, trastorno de personalidad limítrofe, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, demencia). Los probables detonantes se relacionaron con crisis financieras y con la pérdida de un familiar cercano. El principal mecanismo por el cual optaron estos personajes para el suicidio fue el ahorcamiento.

Morbilidad

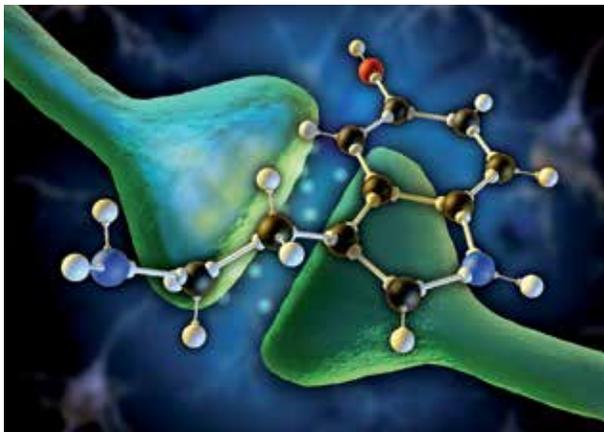
Cantidad de personas que enferman en un lugar y un tiempo determinados en relación con el total de la población.

Bullying

Acoso físico o psicológico al que someten a un estudiante, de forma continuada, sus compañeros de escuela.

El origen de la depresión es desconocido; sin embargo, es muy posible que sus causas sean en realidad multifactoriales y que deriven muy probablemente de interacciones complejas entre los diversos aspectos que han sido identificados como contribuyentes en su **etiopatogenia** y, muy posiblemente, como lo hemos considerado antes, como causa del suicidio. A la cabeza de éstos se encuentra con una alta probabilidad el deterioro de la salud mental durante la primera década de la vida, dado que es una etapa clave para el desarrollo del pensamiento formal y en la que existe una gran actividad neuronal que puede verse influenciada por factores ambientales diversos. Adicionalmente, la actividad cerebral responsable del suicidio puede generarse más tardíamente como consecuencia del impacto de estados emocionales diversos, entre los que se cuenta el duelo por separación, el abuso sexual o el *bullying*. A estos factores se suman otras situaciones sociales adversas, como la desigualdad laboral, la discriminación, el desempleo, las catástrofes mundiales y un ambiente hostil.

De manera paralela a estos factores se han encontrado, en el ámbito de lo biológico, causas adicionales que involucran alteraciones en la **neurotransmisión** mediada por la serotonina, la dopamina, el funcionamiento del **eje hipotálamo-pituitaria-adrenal**, así como desbalances en las hormonas tiroideas, las del ciclo menstrual, del embarazo, del posparto y de la menopausia (Orri y cols., 2019). En ausencia de depresión, las causas que subyacen a la conducta suicida pudieran involucrar factores genéticos, pro-



pios de cada individuo y adquiridos por herencia en la población suicida (López-Narváez y cols., 2015) y la no suicida (Serretti y cols., 2011; López-Narváez y cols., 2015), entre los cuales se incluye la presencia de **polimorfismos** de varios genes cuya expresión podría estar modulada por diversos factores ambientales que dan lugar a la instalación de la depresión y, a la larga, llevan a la conducta suicida.

¿Pero cuál es el principio del fin?, ¿por qué algunas personas que han pasado por las mismas circunstancias adversas responden de manera tan diferente?

■ Papel del sistema serotoninérgico en la depresión y el suicidio

■ Como señalamos antes, se han invocado numerosos factores biológicos para explicar el binomio depresión-suicidio, pero de entre ellos destacan los que involucran variaciones en los genes que están relacionados con el sistema de neurotransmisión mediada por la serotonina, también llamada 5-hidroxi-triptamina (5-HT); por tal motivo, los consideraremos con relativa prolijidad en este artículo.

Así, de acuerdo con investigaciones recientes, se ha propuesto que existen variaciones polimórficas en algunos de los genes que contienen la información para la síntesis de varios componentes de este sistema serotoninérgico y que podrían conferir predisposición a sufrir trastornos depresivos y, a la larga, llevar al suicidio. De entre estos genes destaca el 5-HTR2A, el cual codifica para la síntesis de uno de los receptores que se une a la serotonina en el cerebro, así como otro gen, el SLC6A4, que lleva la información para la síntesis del transportador encargado de eliminar a este neurotransmisor una vez que ha sido liberado en la **sinapsis** y ha actuado sobre sus receptores. Adicionalmente, hay polimorfismos del gen que codifica para la síntesis de la enzima triptófano hidroxilasa 2 (TPH2), la cual determina cuánta serotonina se produce en el cerebro. Las neuronas que poseen tales polimorfismos se localizan en la región cerebral denominada **rafé mesencefálico**; desde ahí envían fibras nerviosas a diversas regiones del cerebro donde este neurotransmisor ejerce sus efectos.

Polimorfismos

Mutaciones específicas en algún gen que a veces producen un cambio en la expresión de una determinada proteína.

Etiopatogenia

Origen o causa del desarrollo de una patología.

Neurotransmisión

Transmisión de impulsos de una neurona a otra mediante sustancias químicas denominadas neurotransmisores.

Eje hipotálamo-pituitaria-adrenal

Conjunto complejo de influencias directas e interacciones retroalimentadas entre el hipotálamo, la glándula pituitaria y la glándula suprarrenal, el cual controla las reacciones al estrés.

Sinapsis

Región de comunicación entre la neurita o prolongación citoplasmática de una neurona y las dendritas o el cuerpo de otra.

Dado que se ha implicado a una menor producción de serotonina en la depresión, una versión alterada del gen que codifica para la TPH2 podría traer aparejada la disminución de la síntesis de este neurotransmisor, lo cual contribuiría a la instalación de un estado depresivo en los sujetos que padecen la enfermedad. No obstante, debemos tomar en cuenta que, muy probablemente, no es suficiente tener una versión incorrecta de este gen, sino que hace falta además estar expuestos a un entorno estresante (factores sociales y psicológicos adversos) durante el crecimiento para permitir el desarrollo de los trastornos depresivos en etapas posteriores de la vida.

Psique
Conjunto de procesos conscientes e inconscientes propios de la mente humana, en oposición a los que son puramente orgánicos.

Cabe señalar que, adicionalmente, las variaciones estructurales de la enzima TPH2 han generado un creciente interés científico, ya que en diversos trabajos se ha reportado la existencia de formas polimórficas múltiples de esta enzima relacionadas con otros padecimientos psiquiátricos, tales como el trastorno bipolar, la tendencia suicida, la esquizofrenia paranoide, el desorden obsesivo compulsivo y el trastorno depresivo mayor (Serretti y cols., 2011; Hasin y cols., 2018). Sin embargo, por lo que a este artículo concierne, los polimorfismos genéticos que afectan la expresión del gen que codifica para la TPH2 podrían dar lugar a una alteración de los procesos fisiológicos relacionados con la neurotransmisión mediada por la serotonina en algunas regiones clave del cerebro y predisponer de esta manera a la instalación de cuadros depresivos.

Comorbilidad
Cuando dos o más trastornos o enfermedades ocurren en la misma persona al mismo tiempo o uno después del otro.

Aunado a estos factores, un detonante en el entorno social del sujeto, como el consumo de sustan-

cias tóxicas (alcohol, fármacos como anfetaminas, barbitúricos, opioides, antidepresivos, o bien drogas como la heroína), haría que el individuo pareciera estar en un “pozo sin fondo” del cual no sabe cómo salir, ya que el problema habrá rebasado el control de su **psique** (crisis somática-emocional).

En vista de todo lo anterior, resulta en extremo interesante, para el tema de este trabajo, que en diversos estudios –incluido uno realizado en México– se ha reportado una variante genética para el gen que codifica para la TPH2 (polimorfismo rs7305115) asociada e implicada en la conducta suicida (Zhang y cols., 2010; De Lara y cols., 2007; López-Narváez y cols., 2015).

Por último, es importante señalar que existe una gran cantidad de casos reportados de **comorbilidad** que incluyen a la depresión y a diversas formas patológicas de la ansiedad, los cuales, de acuerdo con la OMS, tuvieron una prevalencia de 3.5% en 2015. En ello, se sospecha que pudiera estar implicada una desregulación del sistema serotoninérgico, la cual contribuiría en los individuos afectados por ambos trastornos a tornar más profundo el déficit en la neurotransmisión mediada por la serotonina.

Consideraciones finales

Con base en lo ya escrito, podemos señalar que aún no es muy claro en dónde ni cómo se inicia la depresión, pero sí podría preverse el posible desenlace (véase la Figura 1). A pesar de que la OMS ha



Figura 1. En el binomio depresión-suicidio participan diversos factores que interactúan en forma compleja.

reconocido ya al suicidio como una prioridad de salud pública y desde 2003 designó la fecha del 10 de septiembre como el Día Mundial para la Prevención del Suicidio, pocos países –por desgracia– la han incluido entre sus prioridades de salud; hoy día, tan sólo 38 gobiernos han notificado que cuentan con una estrategia nacional para su prevención. Por otro lado, respecto al Plan de Acción 2013-2020 de la OMS, sólo 33% de los Estados miembros de dicha organización recopilan datos específicos de manera periódica sobre la salud mental de sus habitantes, 68% tiene una política o plan de salud mental y 51% ha promulgado una legislación independiente en la materia. Cabe añadir que dicha organización ha destacado la función esencial de la salud mental en la consecución de la salud de todas las personas.

Entonces, es claro que, aun cuando la salud mental es importante, hay todavía un largo camino por recorrer hasta conseguir que su cuidado quede totalmente institucionalizado y se logren resolver muchos otros aspectos, entre los que se incluye el descuido de los servicios y la atención de la salud mental o las violaciones de los derechos humanos en forma de discriminación contra las personas que sufren trastornos mentales y poseen discapacidades psicosociales. Es importante señalar también que

se debe ahondar en los factores biológicos de esta enfermedad, pues éstos, así como el sistema serotoninérgico considerado en este trabajo, a manera de ejemplo, subyacen a la depresión y al suicidio. Uno de los objetivos es implementar estrategias terapéuticas que contribuyan a disminuir significativamente su prevalencia entre nuestra población.

Emiliano Tesoro Cruz

Unidad de Investigación Biomédica en Infectología e Inmunología, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social.

emiliano_tesoro@hotmail.com

Sandra A. Rojas Osornio

Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina, Academia de Urgencias Médico Quirúrgicas, Instituto Politécnico Nacional.

sandii38@yahoo.com.mx

Vilma Carolina Bekker Méndez

Unidad de Investigación Biomédica en Infectología e Inmunología, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social.

bekkermendez@yahoo.com

Referencias específicas

- De Lara, C., J. Brezo, G. Rouleau *et al.* (2007), “Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on suicide risk in major depression”, *Biol Psychiatry*, 62(1):72-80.
- Ferrari, A. J., F. J. Charlson, R. E. Norman *et al.* (2013). “Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010”, *PLoS Med*, 10(11):e1001547.
- Hasin, D. S., A. L. Sarvet, J. L. Meyers *et al.* (2018), “Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States”, *JAMA Psychiatry*, 75(4):336-346.
- Kessler, D., D. Sharp y G. Lewis (2005), “Screening for depression in primary care”, *British Journal of General Practice*, 55(518):659-660.
- López-Narváez, M. L., C. A. Tovilla-Zárate, T. B. González-Castro *et al.* (2015), “Association analysis of TPH-1 and TPH-2 genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population”, *Compr Psychiatry*, 61:72-77.
- Mangal, M. (2018), “¿Por qué la ola de suicidios entre famosos? Los expertos nos dan su opinión”, *People*. <https://peopleenespanol.com/celebridades/por-que-se-suicidan-los-artistas/>
- Orrí, M., M. C. Geoffroy, G. Turecki *et al.* (2019), “Contribution of genes and environment to the longitudinal association between childhood impulsive-aggression and suicidality in adolescence”, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(6):711-720.
- Serretti, A., A. Chiesa, S. Porcelli *et al.* (2011), “Influence of TPH2 variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia”, *Psychiatry Res*, 189(1):26-32.
- Zhang, Y., C. Zhang, G. Yuan *et al.* (2010), “Effect of tryptophan hydroxylase-2 rs7305115 SNP on suicide attempts risk in major depression”, *Behav Brain Funct*, 25:6-49.