

146
205-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

“PARTICIPACION DE MECANISMOS
SEROTONINERGICOS CEREBRALES EN LA
DEPRESION Y LA ANSIEDAD”.

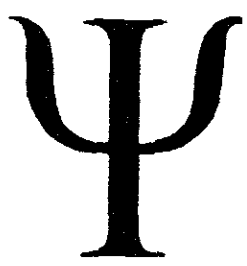
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A :

MARIA DE LOURDES PATRICIA LARA AYALA

DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID N. VELAZQUEZ MARTINEZ
ASESOR DE TESIS DRA. DOLORES RODRIGUEZ ORTIZ

MEXICO, D. F.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

258010.
1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Agradezco la dirección y guía que proporcionó a todo lo largo y lo ancho de este trabajo, a mi director de tesis, profesor y amigo, el Dr. David Velázquez Martínez.

A la Dra. Dolores Rodríguez Ortiz por toda su dedicación tanto en la orientación como en la corrección del presente trabajo.

A los miembros del jurado por su apoyo y su invaluable ayuda

Dr. Alfonso Salgado Benitez
Mtro. Samuel Jurado Cárdenas
Mtro. Felipe Cruz Pérez

Mi gratitud al Dr. Fernando Barrios Alvarez por toda su ayuda al darme la oportunidad y el apoyo constante para llevar a cabo este manuscrito.

Mil gracias al Dr. Adolfo Sánchez Valenzuela por haber hallado siempre un tiempo para comentarios, críticas y sugerencias. Su apoyo y su valiosa amistad estuvieron siempre presentes.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Fac. de Psicología y al Centro de Neurobiología, Campus Juriquilla, Qro. por permitirme alcanzar un logro más en mi formación académica.

A mis queridos padres.

A mi hermosa familia.

INDICE

Introducción.....	1
Capítulo I Principales síntomas de los trastornos de los episodios afectivos, del estado de ánimo y de ansiedad.....	4
Capítulo II Hipótesis diversas sobre la etiología de la depresión y de la ansiedad.....	14
Capítulo III Serotonina.....	24
Capítulo IV Serotonina y depresión.....	41
Capítulo V Serotonina y ansiedad.....	53
Capítulo VI Discusión.....	60
Referencias.....	70

Introducción

Hablar de afecto es hablar de sentimientos y de emociones; éstos forman una parte esencial de la existencia humana, dado que ayudan a los individuos a evaluar y reaccionar ante los eventos que la vida le presenta. La depresión y la ansiedad son emociones naturales en el ser humano. Sin embargo, cuando llegan a persistir por periodos muy prolongados, estas emociones pueden convertirse en enfermedades capaces de alterar en el sujeto su modo de pensar, de sentir y de vivir. A tales enfermedades se les refiere genéricamente como trastornos (o desórdenes) afectivos.

El estudio de los trastornos afectivos, como es natural, ha suscitado una amplia gama de hipótesis sobre sus posibles causas. La importancia de comprender dichas hipótesis radica en el hecho de que, según se justifique el origen de los trastornos afectivos, se adopta un tratamiento específico para atacar a la enfermedad y esto trae consigo un problema muy concreto: el problema de que diferentes hipótesis sobre la patogenia de una misma enfermedad, dan lugar a tratamientos diferentes y, aunque el objetivo central de cualquier tratamiento siempre es el mismo (curar al paciente del mal que padece independientemente de las hipótesis o conjeturas existentes sobre las causas de la enfermedad), los terapeutas se ven confrontados con el dilema de que no hay razones a priori para esperar que dos tratamientos basados en principios diferentes, produzcan al final iguales resultados.

Desde un punto de vista metodológico, resulta entonces fundamental contar con una basta evidencia experimental capaz de discriminar una hipótesis de otra; y si esto no fuera posible -- digamos, porque los experimentos no sean todo lo completos y controlados que en principio se esperaría de ellos en condiciones ideales -- la evidencia experimental debería de ser suficiente por lo menos para fundamentar lo más sólidamente posible una de tal hipótesis.

El objetivo principal de esta tesis ha consistido en llevar a cabo una recopilación documental concisa y actualizada sobre las evidencias experimentales que dan soporte a la hipótesis de que, en la patogenia de algunos trastornos afectivos, existe una participación concreta y muy significativa de los mecanismos serotoninérgicos.

Por mecanismos serotoninérgicos se entienden los procesos donde la molécula que media la neurotransmisión entre las neuronas es la serotonina.

Para fundamentar la hipótesis serotoninérgica de los trastornos afectivos, ha sido preciso describir la proyección serotoninérgica cerebral, los tipos de receptores y su densidad en el área cerebral, la relación de las funciones de dichas áreas en el sistema serotoninérgico, etc. Así, se ha encontrado que muchos de los diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos comparten estructuras comunes (aunque en distintas concentraciones) y algunos de ellos están íntimamente relacionados con los mecanismos emocionales (Consultar Iversen, 1984 en Hoyer y col., 1994. Pág.29).

De acuerdo a las evidencias obtenidas por las investigaciones descritas y documentadas en esta tesis, la hipótesis serotoninérgica plantea que un mal funcionamiento del sistema serotoninérgico puede ser el origen de la depresión y de la ansiedad (Revisar Yavari y col., 1993. Pág.41) dando así un común denominador a dos enfermedades que tradicionalmente han sido catalogadas como enfermedades independientes (e.g, de acuerdo a los criterios establecidos por el Manual Estadístico y de Diagnóstico IV-R de la Sociedad Estadounidense de Psiquiatría).

Es decir, se plantea una correlación importante entre la depresión, la ansiedad y el estrés al compartir todas ellas un desorden en la neurotransmisión del sistema serotoninérgico, al suponer que estas enfermedades comparten estructuras anatómicas semejantes. Además, se ha observado que un mismo medicamento que altera el sistema serotoninérgico, parece ser útil para distintos trastornos afectivos. Esto refuerza a su vez la idea de que en todos ellos hay una causa en común.

Hasta hace unos años, los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) y los antidepresivos tricíclicos (TACs) eran utilizados para el tratamiento de la depresión. Actualmente se utilizan nuevos fármacos conocidos como inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRIs) que poseen mayor afinidad en el mecanismo de recaptura de la serotonina y tienen la virtud de tener una baja interacción con otros neurotransmisores de receptores no serotoninérgicos (poca o ninguna afinidad para receptores adrenérgicos, colinérgicos o histamínicos) (Preskorn, 1994). Esto permite aislar e identificar más nítidamente la asociación entre la deficiencia de un neurotransmisor específico y la presencia de un desorden afectivo específico.

El empleo de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRIs) han probado ser muy efectivos en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades afectivas como la depresión recurrente, la depresión unipolar, el desorden obsesivo-compulsivo y el trastorno de pánico (ver cuadro sinóptico, pág. 71).

En consecuencia, en el trabajo que aquí se presenta hemos buscado proporcionar una descripción suficientemente completa y autocontenida del problema concreto a resolver (los trastornos afectivos) y que sirve de pauta para sustentar la tesis de este trabajo (que éstos tienen un origen común y que puede explicarse a partir de una deficiencia en el sistema serotoninérgico). Estas son, respectivamente, las razones de ser de los dos primeros capítulos. Una vez en posesión de este marco de referencia, procedemos a fundamentar la tesis mencionada en función de una descripción detallada sobre la serotonina como enzima sintetizante y su papel en la transmisión de impulsos nerviosos (este es básicamente el contenido del capítulo III), así como en las evidencias clínicas; esto último nos da a su vez ocasión de describir la manera en la que actúan los fármacos más socorridos en el tratamiento de los diversos trastornos afectivos: los inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos (TACs) y muy particularmente, los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRIs).

Es en base a estas últimas descripciones que la fundamentación de la tesis cobra sentido; sobre todo al abordar el tema del papel que juegan los mecanismos serotoninérgicos en los trastornos de la depresión y la ansiedad así como el efecto de las diversas terapias descritas en la bibliografía a base de los fármacos mencionados; este es el contenido de los capítulos IV y V. Todo esto nos lleva finalmente al capítulo VI donde se hace una discusión de los resultados descritos a lo largo de este trabajo y se presentan algunas conclusiones; cabe mencionar que, entre las más importantes destacan las siguientes: hay una evidencia experimental amplia para fundamentar razonablemente la idea de que existe un origen común en diversos trastornos afectivos, aún cuando hasta hace poco tiempo se les consideraba como muy diferentes. Ello conduce a su vez a replantear las clasificaciones y tipificaciones de los padecimientos afectivos con que hasta la fecha se cuenta.

Espero que el lector encuentre en estas páginas una exposición clara de las ideas y encuentre también cubiertos y satisfechos los objetivos descritos en el párrafo anterior. Si el lector experto no obtuviera una lectura bien hilvanada y bien estructurada, o no obtuviera claridad en los argumentos esgrimidos en este trabajo, será sin duda debido a la deficiencia con la que la sustentante ha transmitido la información pertinente y no porque el tema sea particularmente oscuro; el objetivo fundamental a la hora de escribir el reporte final fue el de conseguir una

exposición clara; de ahí que tanto en la introducción como en la discusión de los resultados se haya adoptado un estilo de redacción más coloquial para privilegiar la claridad de las ideas sobre los tecnicismos involucrados en las descripciones.

Capítulo I

Principales síntomas de los trastornos de los desórdenes afectivos.

En este apartado se mencionará algunas de las nomenclaturas de los episodios afectivos, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos de ansiedad; otorgando mayor énfasis a aquellas enfermedades que cuentan con estudios biológicos y están relacionadas con el tema de la presente tesis. La mayoría de las definiciones han sido tomadas de acuerdo a los criterios establecidos por el Manual Estadístico y de Diagnóstico IV-R de la Sociedad Estadounidense de Psiquiatría (DSM IV).

AFECTO Y HUMOR

Los sentimientos y las emociones pueden llegar a distorsionar la realidad vivida por el sujeto, esto es, para algunas personas el afecto que sienten y reflejan, lejos de estar justificado por eventos reales, parece ser una característica intrínseca de la persona. Es muy normal que una persona sienta un hondo pesar por la pérdida de un ser querido y sentirse deprimida ante este suceso (depresión reactiva). Pero es diferente cuando el sujeto vive ese estado de ánimo en forma permanente (depresión endógena). El estado de ánimo es entendido como un estado emocional sostenido de duración considerable. Por otro lado, el humor es un estado afectivo o actitud que persiste por algún tiempo, caracterizado por emociones particulares en un estado de baja excitación para ser evocado con facilidad.

DEPRESION

La depresión es un tono afectivo de tristeza que puede variar desde un abatimiento ligero o sentimiento de indiferencia hasta una desesperación en grado extremo. Diversos sentimientos pueden acompañar este estado: culpa, vergüenza, desamparo, etc.

La depresión forma parte de los desórdenes llamados trastornos del estado de ánimo; en otras palabras, el sujeto presenta alteración del humor. Clínicamente se han observado ciertas diferencias entre los pacientes que padecen depresión, lo cual ha generado una taxonomía de estos padecimientos con el fin de elucidar las causas o factores que determinan cada subpoblación y, simultáneamente, facilitar la selección de un esquema terapéutico. Así, se ha propuesto que existen los episodios afectivos, los trastornos depresivos, los trastornos bipolares y otros trastornos.

EPISODIOS AFECTIVOS: Episodio depresivo mayor, Episodio maníaco, Episodio mixto y Episodio hipomaniaco

Dentro de los episodios afectivos se tiene el **episodio depresivo mayor** en el que el sujeto muestra una pérdida sostenida de interés o de placer en sus actividades cotidianas, presentando este estado depresivo durante un espacio mayor de dos semanas consecutivas. En los pacientes que la padecen se va notando un deterioro en sus actividades sociales, laborales, académicas, familiares, etc. debido a que van reduciéndose su interés y su energía. Los síntomas más frecuentes son: cambios en el apetito, alteración en el ciclo del sueño. Dificultad en ejercicios mentales como el pensamiento y la concentración. Aumento de sentimientos de culpa irracionales. Pensamientos de suicidio que pueden ir generándose con mayor frecuencia e inclusive el sujeto puede llegar a idear planes para llevar a cabo éste.

En el **episodio maníaco** se da un estado de ánimo alterado ya sea elevado, expansivo o irritable. La persona puede ir de un estado a otro mostrándose excesivamente alegre, exageradamente activo y entusiasta en sus actividades, o bien, una gran irritabilidad ante cualquier contrariedad. El sujeto maníaco refleja síntomas de empobrecimiento en su autocrítica y sobrevaloración de su autoestima: algunos expresan ideas delirantes de grandeza. Se reduce la necesidad de horas de sueño. El lenguaje, adquiere rapidez, y desorganización. Disminuye la capacidad de juicio, siendo hasta necesaria la hospitalización si la alteración es grave por el detrimento social o laboral que lleva al sujeto a efectuar actos peligrosos. También se observa un aumento de impulsos, fantasías y comportamiento sexual desmesurado.

Por otro lado, en el **episodio mixto** se presentan tanto las características de un episodio maníaco como las de un episodio depresivo mayor. Los estados de ánimo se turnan con rapidez, experimentando alternativamente, tristeza, irritabilidad y euforia. Los síntomas observados en el episodio mixto son: agitación, insomnio, alteración del apetito, ideas suicidas, pensamiento desorganizado. El inicio de este episodio puede surgir de un episodio maníaco, o bien, de un episodio depresivo mayor, con una duración de semanas o meses.

El **episodio hipomaníaco**, se define como aquel en el que el sujeto pasa por un periodo bien definido de cambios marcados de estado de ánimo. Dicho estado de ánimo puede ser descrito como elevado, expansivo o irritable. Se comparten muchos de los síntomas que se presentan en el episodio maníaco (hiperactividad, distractibilidad, lenguaje verborrérico, etc), aunque, no se presentan algunos otros síntomas como: ideas delirantes y alucinaciones a pesar de que existe una exagerada autoestima. En raras ocasiones hay fuga de ideas. Hay energía exagerada para llevar a cabo actividades creativas y productivas que no parecen ser descabelladas; el sujeto suele ser más sociable e interesarse por una vida sexual más activa.

TRASTORNOS DEPRESIVOS: Trastorno depresivo mayor, Trastorno distímico, Depresión endógena, Depresión reactiva, Depresión atípica y Trastorno depresivo no especificado.

El segundo grupo de los trastornos del estado de ánimo son los trastornos depresivos. El **Trastorno depresivo mayor** presenta una característica muy propia: el sujeto manifiesta un estado deprimido la mayor parte del día: este estado de ánimo puede llegar a durar hasta meses. Suele presentarse en grado leve, moderado o grave (con o sin síntomas psicóticos). Para catalogar el trastorno depresivo mayor se requiere de la presencia única de uno o más episodios depresivos mayores separados. Algunos de los síntomas comunes son: problemas de sueño (generalmente, la persona se despierta en la madrugada), pérdida de apetito y cambios en el peso; disminución de energía, dificultad para concentrarse y tomar decisiones.

Suelen aparecer otros trastornos mentales en el mismo lapso en el que se da el trastorno depresivo mayor (anorexia nerviosa, síntomas obsesivo-compulsivo, etc.) Este trastorno también puede ser asociado a enfermedades médicas crónicas (diabetes).

Por otro lado, en el **Trastorno distímico** la población adulta presenta un estado de ánimo deprimido durante todo el día en forma crónica por un periodo de dos años. Suele ser definida por los sujetos como un estado de ánimo "triste o desanimado". Dado que los síntomas principales son muy similares a los del episodio depresivo mayor (sensación de fatiga y pérdida de interés llegando a un declive en las actividades del sujeto; autocrítica elevada; dificultad en la toma de decisiones) resulta difícil el diagnóstico diferencial entre ambos. Sin embargo, existen detalles sutiles: por ejemplo, en el trastorno distímico los síntomas vegetativos (alteraciones en el apetito, sueño,

síntomas psicomotores) suelen ser menos frecuentes; los síntomas son menos graves pero han estado presentes por mucho tiempo (crónico).

En la práctica clínica, la **depresión endógena** (caracterizada por la ausencia de factores sociales precipitantes) también es conocida como depresión tipo melancólico; alrededor del 40 a 60% de los pacientes hospitalizados presentan este tipo de trastorno. Los síntomas comunes son: variaciones en el estado de ánimo (sintiéndose más deprimidos durante el día), insomnio, anorexia con pérdida significativa de peso, pérdida de interés en casi todas las actividades e incapacidad de respuesta ante estímulos placenteros (anhedonia). Por lo general, los pacientes con depresión melancólica suelen haber pasado por episodios previos de depresión mayor.

Mientras que la **depresión reactiva** (también llamada no melancólica) es pensada como el resultado de un estrés específico al que se enfrenta el sujeto ante la pérdida de trabajo o al recuperarse de una enfermedad grave, etc. Visto de esta manera, la depresión reactiva es una extensión de una respuesta normal ante circunstancias eventuales, no obstante, este tipo de trastorno suele ser común en sujetos con comportamiento neurótico y con cierta predisposición a estados depresivos. Además, no es común que presenten síntomas que son vistos en la depresión endógena.

En la llamada **depresión atípica** los síntomas observados son contrarios a aquellos vistos en la depresión melancólica. En otras palabras, es frecuente que el paciente suba de peso, duerma más tiempo y su estado depresivo empeore durante las noches. Además los pacientes suelen tener síntomas prominentes de ansiedad (Kendal y col., 1991).

Por último el **Trastorno depresivo no especificado** se utiliza cuando los síntomas depresivos no satisfacen los criterios de los trastornos antes mencionados. Quedan dentro de este campo:

1). El trastorno disfórico premenstrual. 2). El Trastorno depresivo menor (en el que los síntomas que aquejan al sujeto no muestran todos los criterios exigidos para diagnosticar un trastorno depresivo mayor). 3). El Trastorno depresivo breve recidivante (en el que se manifiestan fases depresivas de una duración de dos días a dos semanas mínimamente, que se hacen presentes en forma recidivante una vez al mes durante doce meses, no se incluye ciclos menstruales). 4). El Trastorno depresivo pospsicótico en la esquizofrenia. 5). Un episodio depresivo mayor superpuesto a un trastorno delirante, a un trastorno psicótico no especificado o a la fase activa de la esquizofrenia y 6). Cuando no es posible diagnosticar un trastorno depresivo como primario debido a una enfermedad médica o causada por una sustancia, a pesar de que se tenga la certeza de que existe un episodio depresivo.

TRASTORNOS BIPOLARES: Trastorno bipolar I, Trastorno bipolar II, Trastorno ciclotímico y Trastorno bipolar no especificado.

El tercer grupo dentro de los trastornos del estado de ánimo es el de los Trastornos bipolares. Uno de ellos es el llamado **Trastorno bipolar I**; para que un paciente se incluya en esta categoría debe considerarse los siguientes criterios:

1. Episodio maníaco o único; esto es, cuando se presenta por primera vez un episodio de manía. El resto de los criterios son empleados para detallar la naturaleza del estado actual (o más reciente) en sujetos que reinciden en estos episodios afectivos, e incluyen:
2. Episodio más reciente hipomaníaco.
3. Episodio más reciente maníaco.

4. Episodio más reciente mixto.
5. Episodio más reciente depresivo.
6. Episodio más reciente no especificado.

Para diagnosticar un trastorno bipolar I es necesario la presencia de ciertas características. Por ejemplo, que el sujeto haya tenido uno o más episodios maníacos o episodios mixtos, presentándose en la mayor parte de los casos episodios depresivos mayores. Suele ser un trastorno recidivante. Es decir, la recidiva se define cuando transcurren intervalos de tiempo en los que no hay síntomas maníacos, o bien, existe un cambio de polaridad en el episodio (por ejemplo: un episodio depresivo mayor evoluciona hasta un episodio maníaco o un episodio mixto). Durante los episodios maníacos graves es factible el comportamiento violento; puede ir asociado a otros trastornos mentales (ejemplo: bulimia nerviosa).

El **Trastorno bipolar II** se utiliza para clasificar a pacientes que muestran fluctuaciones tanto de períodos de síntomas hipomaníacos como de períodos de síntomas depresivos. Muchas veces estos cambios de estado de ánimo pueden ocurrir en cuestión de minutos. Para ser diagnosticado como un trastorno bipolar II, los síntomas deben causar un malestar clínicamente significativo. En este tipo de trastorno resulta de gran ayuda la información proporcionada por los familiares ya que frecuentemente el sujeto no recuerda los períodos de hipomanía, sobretodo cuando se encuentra en pleno episodio depresivo mayor y cree que su comportamiento cambiante no es patológico. No se considera un trastorno bipolar II cuando los sujetos presentan las características de un episodio maníaco o mixto. Son más frecuentes el número de episodios (de depresivo mayor a hipomaníaco) a lo largo de la vida del sujeto, presentando una "normalidad" total entre los episodios.

El tercer trastorno dentro de esta clasificación es el **Trastorno ciclotímico**. A diferencia del trastorno bipolar II, en este trastorno los síntomas no cumplen los criterios ni en número, ni gravedad, ni duración como para clasificarlo dentro de un episodio maníaco, mixto o depresivo mayor, pero los síntomas suscitan deterioro en diversas actividades del sujeto. A veces se presentan trastornos en el sueño. El trastorno suele iniciarse en la adolescencia o edad adulta. Dentro de un lapso de dos años, los cambios en el estado de ánimo se presentan en forma continua durante un tiempo mayor a los dos meses. Para diagnosticar este trastorno como tal, una vez aparecido el trastorno ciclotímico, en los dos años iniciales, no debe haber habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto.

Por último tenemos el **Trastorno bipolar no especificado**, término utilizado para incluir trastornos que poseen características bipolares pero que no abarcan los criterios establecidos para ningún trastorno bipolar específico.

- 1). Cuando se alternan rápidamente los síntomas maníacos y los síntomas depresivos que no satisfacen el criterio de duración mínima que debe tener un episodio maníaco o un episodio depresivo mayor.
- 2). Episodios hipomaníacos reincidentes sin presentar síntomas depresivos intercurrentes.
- 3). Un episodio maníaco o mixto superpuesto a un trastorno delirante o esquizofrenia.
- 4). Cuando al clínico no le sea posible diagnosticar el trastorno como primario debido a una enfermedad médica o causado por una sustancia, a pesar de que se tenga la certeza de que existe un trastorno bipolar.

En cada caso es importante llevar a cabo un diagnóstico diferencial, dado que alguno de los trastornos del estado de ánimo arriba mencionados pueden tener una etiología de naturaleza

fisiológica, como en el caso de una enfermedad médica (ejemplos: hipotiroidismo, tumor cerebral, etc.), o bien, ser inducidos por sustancias (ejemplo: drogas) por lo que los síntomas son consecuencia directa de una enfermedad o de una sustancia ingerida.

OTROS TRASTORNOS DEL ESTADO DE ANIMO: Trastornos del estado de ánimo debidos a una enfermedad médica y Trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias.

Por último dentro de la clasificación de episodios afectivos está los **Trastornos del estado de ánimo debido a una enfermedad médica**, con un elemento muy característico: un cambio notable y tenaz del estado de ánimo provocado por los efectos fisiológicos directos de una enfermedad. Estas alteraciones del humor pueden ser provocadas por enfermedades neurológicas degenerativas (p. ej., enfermedad de Parkinson), de patología vascular cerebral (p. ej., accidente vascular cerebral), las enfermedades metabólicas (p. ej., deficiencia de vitamina B12), etc. Debe diferenciarse del cambio de estado de ánimo inducido por alguna sustancia (p. ej., medicamento, tóxico), que se debe de incluir en la siguiente clasificación.

En el **Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias** también se presenta un cuadro clínico con cambios marcados y continuos del estado de ánimo atribuida a efectos fisiológicos producidos por una sustancia (p. ej., droga, medicamento, sustancia tóxica). Puede variar de acuerdo al tipo de sustancia y situación en la que aparecen los síntomas (p. ej., si es intoxicación, abstinencia, etc.). Es posible que estos cambios de humor sean provocados por sustancias como anfetaminas, alcohol, sedantes, inhalantes, etc., o bien, asociados con abstinencia de sustancias como cocaína, sedantes, ansiolíticos, etc. Algunas sustancias provocan síntomas psicóticos como analgésicos, medicamentos cardiacos, etc.

Por último está el **Trastorno del estado de ánimo no especificado** para incluir trastornos con síntomas afectivos que no satisfacen los criterios para alguno de los trastornos del estado de ánimo específicos y en los que resulta difícil determinar entre un trastorno depresivo no especificado y un trastorno bipolar no especificado (p. ej., agitación aguda).

ANSIEDAD

La ansiedad es una emoción universal relacionada íntimamente con el temor. Es sentir una aprensión o tensión ante la presencia de un peligro (ya sea interno o externo) o ante el estrés de la vida cotidiana a la que todos nos enfrentamos. Además, la ansiedad es un mecanismo de adaptación psicobiológica que alerta nuestro sistema corporal, reaccionando ante el medio circundante. Si bien es cierto que el sujeto suele activar las mismas manifestaciones corporales ante el miedo y la ansiedad (como tensión muscular, expectación y vigilancia ante el entorno) se suele diferenciar el miedo de la ansiedad. Mientras que el miedo es sentido ante un peligro real o una amenaza conscientemente reconocible, la ansiedad provoca inquietud ante un peligro de naturaleza no especificada. Es normal sentir estas dos emociones como respuesta a un evento, pero no se considera normal cuando la ansiedad se instala en forma permanente, cuando se vive en un terror constante y la ansiedad llega a ser tan penetrante que provoca comportamientos poco usuales (evitación, crisis, tendencias suicidas, etc.).

CLASIFICACION DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD:

Crisis de angustia, Agorafobia, Trastorno de angustia, Trastorno de angustia con agorafobia, Trastorno de angustia sin agorafobia, Agorafobia sin historia de trastorno de angustia, Fobia específica (antes fobia simple), Fobia social,

Trastorno obsesivo-compulsivo, Trastorno por estrés postraumático, Trastorno por estrés agudo, Trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica, Trastorno de ansiedad inducido por sustancia, Trastorno de ansiedad no especificado.

La **crisis de angustia o ataques de pánico** son episodios breves de terror, su aparición ocurre en forma brusca, alcanzando ésta una rápida manifestación y de breve duración (generalmente de 15 a 30 minutos). En forma temporal y aislada el sujeto siente miedo y malestar intensos. Está asociada con al menos cuatro de los siguientes síntomas:

1. Palpitaciones o aceleración del ritmo cardíaco.
2. Sudoración.
3. Temblores.
4. Sensación de ahogo o falta de aliento.
5. Sensación de atragantarse.
6. Opresión o malestar torácica.
7. Náuseas.
8. Mareo o desmayo.
9. Sensación de irrealidad.
10. Miedo a perder el control o miedo a morir.
11. Sensación de hormigueo.
12. Escalofríos o sofocaciones.

Generalmente el sujeto expuesto a este tipo de crisis describe sensaciones de miedo intenso, teme por su seguridad; creyendo volverse loco en esos momentos, sólo atina a huir del lugar donde se encuentre y siente ansiedad desmesurada. Existe una amplia variación de trastornos de ansiedad en la que puede aparecer la crisis de angustia (p. ej., trastorno de angustia, fobia social, trastorno por estrés postraumático, etc). Para llevar a cabo un diagnóstico diferencial es necesario recordar que existen tres tipos característicos de crisis de angustia, tomando en cuenta de qué forma se dio el inicio y la presencia o ausencia de desencadenantes ambientales. 1. Crisis de angustia inesperadas (no se relacionan con estímulos situacionales; es decir, surgen sin ningún motivo aparente). 2. Crisis de angustia situacionales (aparecen ante la presencia o anticipación de un estímulo). 3. Crisis de angustia más o menos relacionadas con una situación específica (aumentan las posibilidades de que la crisis aparezca cuando el sujeto se enfrenta a ciertos desencadenantes ambientales).

La **Agorafobia** es otro trastorno de ansiedad que está asociada con ataques de pánico y que se manifiesta cuando el sujeto está en algún lugar o situación que considera tiene pocas probabilidades de escape, o bien, que no halle ayuda en caso de presentarse la crisis de angustia. Ante tales circunstancias se incrementa la conducta de evitación ante tales situaciones (p. ej., salir de casa, utilizar un ascensor, etc.). Se diagnostica cuando este padecimiento no puede explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental como fobia social.

El tercer trastorno dentro de esta clasificación es el **Trastorno de angustia**. El sujeto manifiesta crisis de angustia recidivantes y espontáneas, es decir, no hay desencadenantes ambientales. Este trastorno se acompaña, cuando menos en un mes después de la crisis, de una inquietud insistente en sufrir nuevamente una crisis; así como de una preocupación por las consecuencias de tener ésta (p. ej., abandono de empleo). Además se presenta un cambio en el comportamiento relacionado con las crisis: falta de energía, desmotivación en las actividades regulares, etc., todo ello hace que el sujeto termine en situaciones difíciles, como el despido, divorcio, etc. La gravedad de la crisis

de angustia, así como la frecuencia pueden ser muy variadas. Se otorga el diagnóstico cuando el padecimiento no puede explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental como el trastorno obsesivo-compulsivo.

En el **Trastorno de angustia con agorafobia** el sujeto teme padecer una crisis de angustia inesperada: un miedo constante, una aprensión permanente en el pensamiento del sujeto llegando a evitar una amplia variedad de situaciones por miedo a volver a sufrir la crisis. Dichas restricciones llegan a lograr que la persona se aisle de la sociedad. La ansiedad puede cobrar mayor intensidad cuando el sujeto está solo.

Otro de los trastornos de angustia es el llamado **Trastorno de angustia sin agorafobia** (ausencia de agorafobia). Se asocia al miedo de padecer una crisis de angustia inesperada. Se experimenta crisis de angustia en múltiples situaciones pero no hay un comportamiento de evitación o de resistencia con intensa ansiedad.

El sexto trastorno relacionado a los desórdenes de este grupo es la **Agorafobia sin historia de trastorno de angustia** en la cual se manifiesta la agorafobia en conexión con el temor de desplegar síntomas similares a la angustia (p. ej., sentir mareos repentinamente), o bien, desarrollar otros síntomas que pueden llegar a ser embarazosos y humillantes. En este trastorno suelen presentarse síntomas similares a la crisis de angustia, aunque no necesariamente se observan todos los criterios exigidos para el diagnóstico de trastorno de angustia. Un factor importante para diagnosticar la agorafobia sin historia de trastorno de angustia es que el sujeto tuviera una enfermedad médica en la cual su temor a sentirse incapacitado ante la presencia de sus síntomas sea desmedido y el comportamiento de evitación se torne excesivo en comparación con el temor habitualmente asociado a la enfermedad médica. El sujeto no debe presentar antecedentes de crisis de angustia inesperadas o recidivantes.

Factores útiles para diagnosticar este tipo de trastornos son: el objeto del temor, el tipo y número de crisis de angustia, el número de situaciones evitadas y el nivel de ansiedad intercurrente.

Otro de los trastornos de ansiedad muy común es la **fobia específica** (antes fobia simple). Se experimenta un miedo intenso e irracional ante objetos o situaciones precisas y concretas. El simple hecho de enfrentarse al estímulo fóbico provoca una respuesta inmediata de ansiedad que puede llegar a ser una angustia situacional. En la mayor parte de los casos, los sujetos con este trastorno muestran comportamiento de evitación, o bien, llegan a sentir terror ante situaciones fóbicas inevitables. Esta enfermedad puede llegar a deteriorar las actividades usuales del sujeto cuando la anticipación ansiosa, el comportamiento de evitación o los malestares provocados por el estímulo fóbico impiden que la persona prosiga con su ritmo de vida.

El sujeto con **fobia social**, otro de los trastornos de ansiedad, muestra miedo en forma constante a situaciones sociales o presentaciones en público, experimentando gran ansiedad (mostrando síntomas como: sudoración, palpitaciones, temblores, enrojecimiento, etc.) por verse expuesto a la observación de gente extraña, temiendo ser calificado como alguien débil, temeroso o estúpido. No obstante, los individuos con fobia social no pierden el interés por continuar sus relaciones familiares, sino que más bien su ansiedad aflora ante gente desconocida. Puede tornarse en crisis de angustia situacional o relacionada con una situación específica (p. ej., hablar en público, comer frente de otros, etc.). Para llevar a cabo un diagnóstico de fobia social debe presentarse la ansiedad de anticipación (p. ej., preocuparse diariamente por un evento social que tendrá a cabo dentro de unas semanas), reconocimiento de que el temor es irracional, y la conducta de evitación genera un entorpecimiento en las actividades rutinarias.

También existe la **fobia social generalizada** en la cual no existe una situación determinada que provoque los síntomas sino ante cualquier evento social (p. ej., acudir a una reunión, conversar con otros, etc.). Existen algunos trastornos asociados a la fobia social: alta susceptibilidad a la crítica, al rechazo, baja autoestima, sentimientos de inferioridad, escasas habilidades sociales, bajo rendimiento en actividades laborales o académicas, etc.

El siguiente de los trastornos afectivos comentados en este espacio es el **Trastorno obsesivo-compulsivo**. La obsesión puede ser definida como una idea, pensamiento, impulso o imagen de índole permanente que el sujeto considera intrusas y no apropiadas (conocidas también como "egodistónicas" y que si bien son reconocidas por el sujeto como generadas por su propia mente, también son calificadas como algo ajeno a su control y muy diferentes al tipo de pensamiento que el sujeto maneja), provocándole ansiedad y malestar importantes. Ahora bien, las obsesiones se presentan en forma constante logrando que el sujeto invierta una cantidad notable de tiempo en una actividad específica (p. ej., lavarse las manos cientos de veces al día por miedo a ser contaminado por algún germen). La persona con este trastorno reconoce que sus ideas son irreales, constantemente lucha por evitar este tipo de pensamientos e inclusive se mantiene ocupada para minimizarlos (compulsiones). Las compulsiones se explican como comportamientos mentales de tipo recurrente (p. ej., colocar en un orden determinado los objetos, contar en silencio, etc.) y aunque a la persona no le provocan ningún placer, son utilizados para prevenir o aliviar la ansiedad. Por lo general caen en cuatro categorías: contar, verificar, limpiar y evitar. Por ejemplo ante la duda constante de que la llave del lavabo está funcionando bien, el paciente neutraliza ese pensamiento al revisar la manija veinte veces antes de salir a la calle. El sujeto obsesivo-compulsivo reconoce que su pensamiento va más allá de las ideas normales de prevención o neutralización, sin embargo, siente terror si resiste a sus actos obsesivos prefiriendo incorporar éstos como parte de sus actividades diarias, aunque en ello le signifique minimizar su rendimiento personal en otras áreas mentales y limitar su campo de acción. Algunos trastornos asociados a esta enfermedad son: la evitación de situaciones que tienen alguna relación con el contenido de las obsesiones, las preocupaciones hipocondríacas, los trastornos del sueño, etc.

El siguiente desorden dentro de los trastornos afectivos es el **Trastorno por estrés postraumático** en el que los síntomas pueden surgir ya sea después de que la persona haya pasado por un acontecimiento estresante y altamente traumático (un combate, un desastre natural, secuestro, una operación delicada, etc.). Al verse expuesto a estímulos desencadenantes que le hacen recordar el suceso traumático (por ejemplo, ver guardias uniformados) el sujeto presenta malestar psicológico intenso o respuestas de tipo fisiológico. Estas experiencias hacen que la persona evite al máximo cualquier estímulo que pueda aflorar en él (ella) los recuerdos traumáticos. De este modo el sujeto puede desarrollar una amnesia total o parcial de aspectos importantes del acontecimiento como una forma de protección. La persona manifiesta una marcada disminución de interés por participar en actividades que solían serle placenteras; también tiene incapacidad para sentir emociones (como ternura) y expresa desolación y pesimismo para su futuro. Otros síntomas que pueden manifestar los pacientes son: trastornos en el sueño, ansiedad o aumento de la activación, respuestas exageradas de sobresalto, irritabilidad, etc. Si el acontecimiento traumático fue del tipo de ataque personal violento (violación) se presentan síntomas como: desequilibrio afectivo; comportamiento autodestructivo, impulsivo; molestias somáticas; vergüenza; retraimiento social; sensación de peligro constante, etc.

Dentro de este grupo de los trastornos afectivos se encuentra el **Trastorno por estrés agudo**. Algunos sujetos que llegan a verse envueltos en algún episodio traumático, desarrollan una serie de síntomas como una respuesta a este tipo de suceso, manifestando síntomas disociativos tales como: sensación subjetiva de embotamiento, desapego y desinterés de la realidad que lo rodea;

despersonalización (sensación de separación del propio cuerpo) y amnesia disociativa (no recordar detalles específicos del evento traumático), desrealización (el mundo parece irreal). También se presentan síntomas de ansiedad, trastornos en el sueño, sentimiento de culpabilidad, falta de concentración, etc. Además tiene comportamientos de evitación ante cualquier estímulo que pueda recordarle el incidente. Los síntomas llegan a afectar marcadamente la capacidad de la persona para llevar a cabo sus tareas cotidianas.

Dentro del **Trastorno de ansiedad generalizada**, la persona manifiesta ansiedad y preocupación intensa durante un lapso mayor a seis meses, y está enfocada en acontecimientos y situaciones de índole diversa. Se presenta una incapacidad para manejar el estado continuo de preocupación perturbadora. El padecimiento se asocia a síntomas adicionales tales como: inquietud, fatiga precoz, poca concentración, irritabilidad, tensión muscular (temblores, sacudidas, dolores musculares, etc.) y trastornos del sueño. En algunos sujetos se hace evidente otros síntomas somáticos como: sudoración, náuseas y respuestas de sobresalto exageradas. La ansiedad y la preocupación no están delimitados a los síntomas de otros trastornos como crisis de angustia, fobia social, trastorno de ansiedad por separación, etc. El trastorno provoca un deterioro significativo en áreas laborales, sociales y familiares. Es frecuente que esté aunada a otros trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, algunos trastornos asociados al estrés, etc. El diagnóstico diferencial es importante ya que alguno de los trastornos ansiedad pueden tener una etiología de naturaleza fisiológica, como en el caso de una enfermedad médica, o bien, ser inducidos por sustancias, por lo que los síntomas son consecuencia directa de una enfermedad ó de una sustancia ingerida.

Así, otros trastornos afectivos incluyen el **Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica**. El cuadro clínico arroja una ansiedad prominente, crisis de angustia u obsesiones de manera predominante. No se considera trastorno de ansiedad debido a una enfermedad médica cuando las alteraciones se hacen patentes en el transcurso de un delirium. Existen múltiples enfermedades que pueden provocar síntomas de ansiedad como son las enfermedades endócrinas (p. ej., hipoglucemia), enfermedades cardiovasculares (p. ej., arritmia), enfermedades respiratorias (p. ej., hiperventilación), enfermedades neurológicas (p. ej., encefalitis), etc.

En el **Trastorno de ansiedad inducido por sustancia**, el cuadro clínico también exhibe la presencia de una ansiedad saliente (en forma desproporcionada), crisis de angustia, fobias y obsesiones o compulsiones en forma eminente. Una vez efectuados la exploración física, las pruebas de laboratorio y la historia clínica se considerará el trastorno de ansiedad inducido por sustancia si los síntomas (como ansiedad excesiva) se revelan durante la intoxicación o abstinencia en el transcurso de treinta días siguientes a la intoxicación, si el consumo de medicamentos está asociado etiológicamente con la alteración y, si además los síntomas provocan un malestar clínicamente significativo o provocan un deterioro notable en la vida de la persona. El criterio para descartar un diagnóstico de trastorno de ansiedad inducido por sustancia incluye elementos que indican que la alteración no aparece en forma única en el transcurso de un delirium, o cuando no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental no secundario a la ingesta de sustancias. Agentes etiológicos de sustancias que dan lugar a trastornos de ansiedad son: alcohol; anfetamina; cafeína; cocaína; alucinógenos; inhalantes; etc. Sustancias que producen trastornos de ansiedad durante la abstinencia pueden ser el alcohol; sedantes; ansiolíticos; cocaína; etc. Algunos otros fármacos también pueden producir el trastorno de ansiedad como: analgésicos; anticolinérgicos; insulina, etc. No se descartan sustancias volátiles; gases nerviosos; monóxido de carbono; etc.

Por último tenemos el **Trastorno de ansiedad no especificado** con el cuál suele utilizarse cuando el clínico no tiene la certeza de asignar una etiología específica del trastorno, o bien,

cuando no es atribuible el cuadro a un trastorno de ansiedad primario. También aquí se incluyen los trastornos con síntomas marcados de gran ansiedad o evitación fóbica que no cumplen con los criterios de diagnósticos de ningún trastorno de ansiedad, trastorno adaptativo o trastorno adaptativo mixto.

En varios estudios se ha observado que los pacientes que presentan síntomas de ansiedad y depresión en la consulta interna frecuentemente no son diagnosticados correctamente. Cuando los médicos fallan en asociar los síntomas somáticos a los sentimientos que motivaron la visita, el tratamiento tardío puede comprometer la recuperación de los pacientes. Es por ello que se han desarrollado una serie de escalas que permitan reducir sustancialmente el número de diagnósticos incorrectos y tratar oportunamente los desórdenes psiquiátricos de los pacientes que asisten a los consultorios médicos. Una vez obtenido un diagnóstico exacto, los medicamentos pueden ser utilizados para ayudar y manejar de forma correcta a pacientes ansiosos y deprimidos. (Bghman, 1993). Existen escalas como la de depresión de Goldberg, la escala Newcastle-I, la escala de depresión de Motgomery-Asberg, la escala de Hamilton, la escala de Impresiones clínica global, la escala de ansiedad Bghman y la escala social de ansiedad de Liebowitz.

Capítulo II

Hipótesis diversas sobre la etiología de la depresión y la ansiedad.

Hay quienes apoyan la hipótesis de que los desórdenes afectivos tienen una base fisiológica e incluso proporcionan argumentos genéticos para su cimentación. Otros afirman que dichos trastornos tienen una base neuroanatómica. Hay también quienes fundamentan sus orígenes en los desórdenes de la síntesis o participación de diversos neurotransmisores o receptores específicos

Aunque en esta sección se expondrá una conceptualización aislada de los factores genéticos, anatómicos y fisiológicos como una manera de dar respuesta a la interrogante sobre la patogenia de los trastornos afectivos, es importante señalar que éstos no son independientes; es decir, coexisten. De tal forma, un desorden genético probablemente genere alteraciones anatómicas y fisiológicas, y, al mismo tiempo, provoque un desorden en la síntesis y en el almacenamiento (o factores farmacológicos).

Depresión

Bases hereditarias de la depresión.

Para llegar a establecer que los factores genéticos juegan un papel vital en la etiología de diferentes tipos de enfermedades, los genetistas han acumulado una serie de estudios muy diversos como las investigaciones realizadas con la familia nuclear del paciente; esto es, con parientes en primer grado (que comparten el 50% de los genes), así como con la familia en segundo grado (el 25%). Esto ha permitido obtener información sobre la relación que existe entre los genes que comparte la familia con el paciente y el riesgo de heredar algún trastorno. En otras palabras, se espera que entre mayor sea la proximidad, mayor sea el índice de probabilidad de transmitir genéticamente el trastorno. Sin embargo, este tipo de estudios no clarifican totalmente la contribución relativa de factores genéticos y ambientales (Tsuang y col., 1996). En cambio, utilizando estudios realizados tanto con gemelos monocigotos (quienes poseen un genotipo idéntico, 100%) y con gemelos dicigotos (quienes tienen similitud genética en un 50%) se ha logrado conseguir evidencias para esclarecer la participación de factores del medio ambiente y factores genéticos en la etiología de trastornos afectivos como la depresión.

De los estudios llevados a cabo con gemelos monocigotos, se ha encontrado que si uno de ellos tiene un trastorno afectivo, existe una probabilidad del 69% de que el otro gemelo la padezca (aún cuando crezcan juntos o separados), mientras que el índice de concordancia para gemelos dicigotos es solamente del 13% (Gershon y col. 1976 en Carlson, 1996). Resultados similares se obtuvieron en un estudio danés con gemelos diagnosticados con trastorno bipolar, encontrando un índice de concordancia del 67% en gemelos monocigotos y del 20% en gemelos dicigotos; es decir, hay una probabilidad del 59% de que el gemelo monocigoto desarrolle la enfermedad de trastorno bipolar (Bertelsen, 1977 en Tsuang, 1996).

Recordemos que en este tipo de estudios cuando se habla de la concordancia se refiere a cuando los gemelos son diagnosticados con el mismo trastorno y discordancia cuando solamente en uno de los gemelos se determina el desorden.

Desde que en 1967 Mary Weiss encontró por primera vez la localización de un gen en un cromosoma no sexual (autosoma), se han ido desarrollando una diversidad de métodos para conocer con precisión el sitio de un gen, su estructura, su función, etc. En la actualidad los genetistas psiquiátricos han utilizado los análisis de ligamiento genético para determinar la influencia de los genes en los trastornos afectivos.

El análisis de ligamiento genético ha sido utilizado por investigadores como Curtis y col., (1993) con cinco familias cuyo árbol genealógico ha sido identificado como afectado con depresión maníaca. Los marcadores genéticos fueron escogidos de regiones que han sido implicadas en otros estudios o de los cuáles los genes candidatos han sido localizados. El modelo de transmisión utilizado fue de un gen dominante con penetrancia incompleta y permitiendo un número largo de fenocopias. En este modelo se observó que especialmente era válido para casos de depresión unipolar en lugar de casos de depresión bipolar. El análisis de varios puntos con marcadores de ligamiento permite información de regiones que comprenden distancias largas. Utilizando este acercamiento se ha postulado que se encuentran involucradas regiones de cromosomas 11p, 11q, 8q, 5q, y Xq. Los genes candidatos incluyen aquellos para tirosina hidroxilasa, los receptores dopaminérgicos del tipo 2, la proencefalina, el receptor 5HT_{1A} y la dopamina-beta-hidroxilasa. Los investigadores confían en que este acercamiento eventualmente identificará al menos algunos de los genes que predisponen a la depresión maníaca.

Por otro lado, los estudios genéticos moleculares han aportado evidencia sobre la contribución de los defectos genéticos en la patogenia de los desórdenes afectivos. No obstante, los trastornos de depresión mayor tienen una variedad de etiologías diferentes. Se ha observado que la transmisión no sigue un patrón idéntico. Por ejemplo, Miron Baron y col. (en Kandel y col., 1991) han encontrado evidencia de que la enfermedad de trastorno bipolar en los pacientes judíos del norte de Europa está ligada a un cromosoma dominante X, mientras que otras poblaciones no muestran este tipo de ligamiento.

Evidencias neuroanatómicas: Sistema límbico y evidencia de disfunciones en áreas relacionadas.

Las emociones incluyen patrones de respuestas fisiológicas y conductas específicas de la especie. Carlson (1996) menciona que una respuesta emocional consta de tres elementos: 1. Una parte conductual (se da una serie de movimientos musculares específicos de acuerdo a la situación que los suscita) 2. Un elemento autónomo (movilización rápida de energía) y 3. Un elemento hormonal (que refuerzan las respuestas autónomas). La expresión conductual o fisiológica de la emoción va acompañada de sentimientos.

El sistema límbico, nombre acuñado por el fisiólogo MacLean en 1949, es un sistema funcional formado por varios núcleos; dos de sus estructuras más importantes son el hipocampo y la amígdala o complejo amigdalino (situada junto al ventrículo lateral, dentro del lóbulo temporal). Este sistema tiene que ver en gran medida con los impulsos básicos de todas aquellas conductas que son necesarias para la supervivencia como el miedo, la furia; así como en la expresión de las emociones de placer, dolor, angustia, etc. (Brailowsky, 1995).

Visto el cerebro humano como una estructura jerárquica compleja que interactúa con cada uno de los sistemas que lo conforman, se ha encontrado que un mal funcionamiento en el sistema límbico, - o a nivel de las áreas que comunican las estructuras cerebrales con éste-, puede

distorsionar la conducta y producir síntomas que alteran el funcionamiento de la personalidad (Kolb y col., 1985).

Muchas de las investigaciones realizadas en relación a la fisiología de las emociones se han centrado en el miedo y la ansiedad, conduciendo así al estrés. El núcleo central de la amígdala es una estructura importante del cerebro para la expresión de respuestas emocionales, integra las respuestas de varias regiones cerebrales y controla las respuestas autónomas y endocrinas. Se ha visto que lesionando este núcleo, el animal elimina una serie de respuestas emocionales y fisiológicas; se torna más pacífico y desciende la probabilidad de llegar a desarrollar úlceras u otros síntomas ocasionados por el estrés (Coover y col., 1992 en Carlson, 1996).

Uno de los factores observados en la depresión, y que bien puede servir de ejemplo sobre los agentes ambientales y el estrés, es que la edad promedio de sujetos diagnosticados por primera vez con este trastorno es de veintiocho años siendo que décadas anteriores a los 40's la edad promedio era de treinta y cinco años. Por otro lado, la incidencia de número de casos en las familias de los pacientes con depresión mayor se ha venido incrementando a lo largo del tiempo (Kandel y col., 1991). Quizá esto se deba a que la gente más vulnerable a la depresión y expuesta a un ambiente cada vez más estresante provoque con mayor facilidad el llegar a padecer este desorden.

Hoy en día no existen evidencias concluyentes de que los desórdenes afectivos, como la depresión, puedan ser causados por una anomalía estructural en el cerebro. No obstante, de nueve estudios con pacientes depresivos se encontró que en cuatro de ellos los pacientes presentaban un mayor tamaño de sus ventrículos cerebrales (Andreasen y col., 1990 en Carlson, 1994). Dado que en otros estudios no se ha encontrado diferencia alguna, se ha propuesto que si el desorden afectivo está asociado con daño cerebral, el efecto parece no ser muy notorio (Carlson, 1994). En dos estudios recientes con tomografía de emisión de positrones se obtuvo evidencia de un incremento en la actividad metabólica regional en pacientes depresivos. En el primer estudio se encontró un incremento en la actividad metabólica en la corteza prefrontal y la amígdala (Drevets y col., 1992 en Carlson, 1994); Wu y col. (en Carlson, 1994) también hallaron un aumento en la corteza anterior cingulada. Todavía es necesario llevar a cabo más estudios sobre estos hallazgos para confirmar estos resultados.

Evidencia neuroquímica: Principales grupos de compuestos con efecto antidepressivo.

El uso de psicotrópicos ha permitido nuevas hipótesis biológicas sobre la patogenia de las enfermedades mentales. Dos elementos han llevado a suponer a varios investigadores que estos trastornos tienen una base fisiológica. El primer elemento fue haber descubierto que ciertos fármacos eran capaces de producir síntomas de enfermedades mentales; tal es el caso del LSD que provoca alucinaciones y alteración de los estados emocionales. Otro medicamento capaz de alterar los estados mentales es un alcaloide conocido como reserpina que produce un efecto antipsicótico y provoca depresión.

El segundo elemento fue el comprobar que algunos desórdenes afectivos podían ser tratados con medicamentos. Desde la década de los cincuenta se han empleado fármacos en enfermedades psiquiátricas con la finalidad de modificar procesos mentales; principalmente para estimular, sedar o modificar el tono afectivo. Los antipsicóticos, los antidepressivos y antimaníacos ejercen su efecto sobre los mecanismos cortical, límbico, hipotalámico y del tallo del encéfalo que tienen un

papel relevante en la regulación del despertar, la conciencia, el afecto y las funciones autónomas (Baldessarini, 1991).

Se han descubierto cuatro tratamientos fisiológicos efectivos contra la depresión endógena: 1. los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), 2. los inhibidores o fármacos que inhiben la recaptura de norepinefrina y serotonina (antidepresivos tricíclicos), 3. la terapia electroconvulsiva (TEC) y 4. la privación de sueño. (Carlson, 1996). Únicamente se mencionarán los dos primeros tratamientos, porque son los que tienen una relevancia directa con el objetivo de esta tesis.

Se recordará que la monoaminooxidasa (MAO) es una enzima que está localizada en las membranas de las mitocondrias de las terminaciones nerviosas del hígado y de otros órganos, así como en el Sistema Nervioso Central (SNC). La MAO tiene un papel relevante en la regulación de la degradación metabólica de las catecolaminas [noradrenalina y dopamina] en tejidos nerviosos o tejidos blancos. La MAO distribuida en la sangre desactiva las aminas presentes en algunos alimentos (como el chocolate y el queso) evitando así incrementos peligrosos en la presión sanguínea (Carlson, 1996).

Ahora bien, se ha propuesto que en la depresión existe una disfunción en los niveles o actividad de la MAO. Se puede pensar que la depresión se origina por una actividad defectuosa de esta enzima en las neuronas monoaminérgicas. La hipótesis de la monoamina, detallada más adelante, encuentra una evidencia contundente en el hecho de que la depresión puede ser tratada efectivamente con inhibidores de la MAO y con drogas que inhiben la recaptura de norepinefrina.

Los antagonistas (inhibidores) de las aminas pueden ocasionar depresión. Es decir, un antagonista de las aminas produce o incrementa la depresión mientras que un agonista (facilitador) de las aminas la cura (Carlson, 1996). Los inhibidores de la MAO, como la iproniácida, incrementa la descarga del neurotransmisor de serotonina (5-HT) al extinguir el sobrante de sustancias transmisoras monoaminérgicas dentro de los botones terminales (al inactivar la MAO), y da lugar a una liberación mayor del neurotransmisor. Por lo que se puede decir que este fármaco es un agonista indirecto selectivo de la serotonina. La iproniácida es utilizada para aminorar los síntomas de la depresión psicótica (Carlson, 1996).

Estos fármacos reciben su nombre de inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) precisamente porque inhiben de forma irreversible la enzima monoamina oxidasa mitocondrial. Aunque esto no explica completamente sus mecanismos de acción, estas sustancias son capaces de impedir la actividad de algunas enzimas como aminotransferasas, guanidindeaminasa, dopadecarboxilasa, etc. (Velasco, 1994).

Los tricíclicos, llamados así por su estructura molecular, son fármacos antidepresivos de gran uso en el tratamiento de la depresión mayor, para prevención de recaídas en depresiones unipolares y otros padecimientos. Los antidepresivos tricíclicos tienen la capacidad (en grado variable de potencia y selectividad) para inhibir el transporte neuronal y/o la captación de ciertos neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina (5-HT) y la dopamina; además poseen efectos alfa-adrenolíticos, antihistamínicos, antiserotoninérgicos, y anticolinérgicos en el SNC (Velasco, 1994).

Entre los fármacos conocidos como tricíclicos están: la desipramina, la amitriptilina, el iprindol, la amoxapina, la amineptina, la cloromipramina, etc. (Velasco, 1994). Sus efectos tóxicos se muestran tanto a nivel del SNC (como euforia, disminución de reflejos, trastornos del sueño, etc), como en el aparato cardiovascular (como taquicardia, hipotensión, arritmia, etc.), en el aparato

digestivo (como sequedad de boca, estreñimiento, etc.) y otros trastornos (como fotosensibilización, edemas, etc.) (Velazco, 1994). El fármaco prototipo de este conjunto, y de mejor aceptación, es la imipramina o tofranil. Los fármacos tricíclicos se absorben por vía oral, se difunden ampliamente por el organismo y atraviesan la barrera hematoencefálica y placentaria (Velazco, 1994).

Sus propiedades sedantes son útiles en el inicio de un tratamiento de un paciente deprimido que no duerme bien (ya que se ha descubierto que prolongan el estadio cuatro del sueño). Administrado a pacientes con trastornos de depresión mayor, la imipramina causa una mejoría en el estado de ánimo (Baldessarini, 1991).

Para que estos agentes antidepresivos muestren su eficacia es necesario emplearlos en dosis adecuadas y durante un periodo amplio ya que sus efectos farmacológicos no provocan un efecto inmediato sobre los síntomas. Casi todos los antidepresivos causan subsensibilidad en los receptores postsinápticos B (beta) de los receptores beta-adrenérgicos. Esta baja en la sensibilidad parece ser causada por un decremento de receptores B. Por ello, deben suministrarse en forma crónica por varios días ya que el decremento en la sensibilidad no se produce con tratamientos breves (Baldessarini, 1991).

El uso alargado de antidepresivos tricíclicos, solos o combinados con sales de litio, son capaces de provocar alivio o prevenir la depresión no bipolar recurrente (Klein, 1980 en Baldessarini, 1991). Sin embargo, cuando se administran solamente antidepresivos tricíclicos, éstos no se utilizan para enfermedades bipolares (excepto en fases depresivas agudas) ya que muestran poca eficacia. Esto hace pensar que existe una diferencia fundamental entre estas dos enfermedades.

Las sales de litio, son uno de los antidepresivos comúnmente empleados para el tratamiento de desórdenes afectivos bipolares como la manía aguda y la prevención de ataques recurrentes de padecimientos maníaco depresivos bipolares (Johnson, 1980 en Baldessarini, 1991). El litio, es considerado por muchos psiquiatras como "la droga maravilla", ya que controla la fase maníaca y por lo general el paciente no presenta la etapa depresiva, y, por otro lado, los procesos mentales no se ven alterados y el paciente mantiene la capacidad de expresar sus sentimientos (Carlson, 1996).

Otro ejemplo de síndromes mentales orgánicos (como la manía) que apoyan una base fisiológica de los desórdenes afectivos, es el uso de los antipsicóticos aplicados a este tipo de enfermedades mentales cuyo diagnóstico corresponde a la psicosis. Brevemente se recordará que la psicosis son estados graves que suelen ir acompañados de serios trastornos de la conducta; es decir, el sujeto está alejado de la realidad y es incapaz de pensar en forma coherente, negándose a reconocer sus anormalidades (Brailowsky, 1996). Los antipsicóticos tienden a un efecto favorable sobre el tono afectivo y la forma de pensar pero producen efectos colaterales similares a enfermedades neurológicas. Sus efectos se producen en todos los niveles del sistema nervioso. A través de un cúmulo de datos se considera que los antipsicóticos antagonizan (inhiben) la acción de la dopamina como neurotransmisor en los ganglios basales y las regiones límbicas del prosencéfalo (Baldessarini, 1991).

La aplicación de histoquímica fluorescente, tal como el uso de ácido glioxílico como el fluorogold; la aplicación de numerosos métodos auxiliares de mapeo, como el método de marcaje retrógrado y anterógrado, etc. son algunos de los nuevos métodos que han permitido un estudio más exacto del sistema catecolaminérgico en el sistema nervioso central en cuanto a su anatomía, bioquímica y organización funcional (Cooper y col. 1991).

En relación al sistema noradrenérgico, sus fibras emanan principalmente de dos sitios en el tallo cerebral: locus coeruleus y el área tegmental lateral. Las neuronas del locus coeruleus dan lugar a cinco fibras principales que llegan al tálamo, hipotálamo, hipocampo, bulbo olfatorio y muchas otras áreas que terminarán finalmente en la corteza cerebral (Brailowsky, 1995).

Se han llevado a cabo estudios para elucidar una posible participación biológica de ciertos componentes del sistema noradrenérgico en la ansiedad y la depresión. Se ha observado síntomas de ansiedad y pérdida de placer en pacientes con depresión melancólica y depresión atípica debido a un mal funcionamiento de regulación en el sistema locus coeruleus (Kandel y col, 1991).

Los investigadores han descubierto que midiendo la cantidad de secreción de melatonina durante la noche se puede obtener un indicio de la actividad noradrenérgica que es mediada por los receptores postsinápticos beta-adrenérgicos en la glándula pineal (Zimmermann y col., 1993). Se ha observado secreción de melatonina reducida en pacientes con depresión por lo que pudiera estar implicada la función noradrenérgica con este trastorno. Dado que el aminoácido triptófano es el precursor tanto en la producción de melatonina como en serotonina, no puede descartarse que también exista una desregularización de la función serotoninérgica y que ésta pueda estar relacionada en la fisiopatología de la depresión.

En el cerebro existen tres sistemas dopaminérgicos: 1) el sistema nigro-estriado (parte del llamado sistema extrapiramidal) 2) el sistema mesolímbico y mesocortical y 3) el sistema tuberoinfundibular (con fibras que nacen en el hipotálamo y terminan en la hipófisis) (Brailowsky, 1995). Dado que sus axones se distribuyen ampliamente se presume que afecten a una enorme cantidad de neuronas en gran parte del cerebro. El enfoque que sustenta la hipótesis de que la dopamina contribuye significativamente en la fisiopatología de la depresión está basada en pruebas farmacológicas, clínicas y bioquímicas que han permitido mostrar que los antidepressivos incrementaban la actividad biológica de los neurotransmisores monoaminérgicos en el Sistema Nervioso Central (SNC) y que los compuestos antiadrenérgicos pueden causar depresión. Estas observaciones llevaron a reflexionar que una deficiencia en la neurotransmisión de las aminas en el SNC puede ser la causa de depresión y que un exceso pueda dar lugar a un estado maniaco. Además, el hecho de que los fármacos antipsicóticos impidan la acción de la dopamina como neurotransmisor en el proencéfalo, da la idea de que debe haber un estado de hiperactividad funcional de la dopamina en el sistema límbico o en la corteza cerebral de pacientes con esquizofrenia o manía (Brown y col., 1993).

Las evidencias clínicas han mostrado alteraciones en síntomas depresivos con el envejecimiento concomitante con posibles cambios en el metabolismo de la dopamina. Así, la dopamina podría estar potencialmente involucrada en diferentes subtipos de depresión. También se han descrito ciertas similitudes entre algunos síntomas del trastorno de Parkinson y algunos síntomas de depresión (incluyendo retardo psicomotor y motivación disminuida). La evidencia bioquímica en pacientes con depresión ha sido obtenida de estudios de ácido homovanílico, metabolito de la dopamina, observándose una disminución del intercambio de la dopamina. También existe la evidencia farmacológica que muestra resultados benéficos obtenidos con el uso de antidepressivos con efectos dopaminérgicos en el tratamiento de la depresión. Brown y col., (1993) sostienen que el papel de la dopamina relacionada con trastornos mentales como esquizofrenia y trastornos afectivos debe ser entendido dentro del contexto de las teorías existentes que involucran otros neurotransmisores que pudieran actuar independientemente e interactuar con la dopamina y otros neuroquímicos para lograr una mejor contribución en el tratamiento efectivo de la depresión.

Ansiedad

Bases hereditarias de la ansiedad

La herencia ha sido estudiada como la susceptibilidad en la transmisión para desplegar algún trastorno en sujetos con antecedentes familiares. Por ejemplo, Gaffney y col., (1988 en Carlson, 1996) encontraron que solamente a los sujetos que contaban con antecedentes familiares de desorden de pánico eran aquellos que desencadenaban una crisis de angustia al administrarles una inyección de ácido láctico (ácido que se secreta fisiológicamente durante la actividad muscular), o bien, haciéndoles respirar aire con alto contenido de dióxido de carbono.

En lo que se refiere a los ataques de pánico se cree que pueda ser un desorden hereditario ya que se da un patrón dentro del árbol genealógico familiar; ello hace pensar que este desorden es causado por un gen dominante (Crowe y col., 1983 en Carlson 1996). Por ejemplo, Crowe menciona que existe un 30% de probabilidad de que uno de los familiares de primer grado de un paciente con este trastorno presente también dicha enfermedad.

Cada vez se cuenta con mayores evidencias de que el desorden obsesivo-compulsivo, otro de los trastornos de ansiedad, también puede tener un origen genético. Los estudios con familias han revelado que este trastorno está asociado con un desorden neurológico que aparece durante la niñez (Pauls y Leckman, 1986 en Carlson, 1996). En algunos pacientes obsesivos-compulsivos se presentan síntomas parecidos a los del síndrome de Tourette (como los tics musculares y faciales) y en pacientes con síndrome de Tourette se presentan comportamientos obsesivos (Leonard y col., 1992 en Carlson 1996). Esto ha hecho considerar a los investigadores que ambas enfermedades son producidas por las mismas causas subyacentes como la de un gen dominante. Sin embargo, todavía no se tiene una respuesta contundente ante la interrogante del por qué algunas personas con este gen desarrollan el síndrome de Tourette en la niñez mientras que otras padecen el trastorno compulsivo-obsesivo cuando son maduros.

Evidencias de trastorno o disfunción neuroanatómicas en la ansiedad.

Particularmente, los síntomas obsesivo-compulsivos parecen estar asociados con daño o disfunción de los ganglios basales, el giro cingulado y la corteza prefrontal. Esto ha sido corroborado por estudios como el de Laplan y col. 1989 (en Carlson, 1996) observando que en algunos pacientes con daño en los ganglios basales, el giro cingulado y la corteza prefrontal (ocasionado por sustancias tóxicas o anoxia) algunas veces presentan síntomas obsesivo-compulsivos.

En diversos estudios con pacientes obsesivo-compulsivos con los que se han utilizado tomografías por emisiones de positrones (PET), se ha encontrado evidencia de un incremento en la actividad de los lóbulos frontales y el giro cingulado (Baxter y col., 1987 en Carlson, 1996). Otra evidencia de que la corteza prefrontal juega un papel importante en el trastorno obsesivo-compulsivo son los resultados arrojados en un estudio realizado por Swedo y col., (1992, en Carlson, 1996). Ellos utilizaron tomografía de positrones y medición del flujo sanguíneo de la región cerebral en pacientes con desorden obsesivo-compulsivo antes de haber recibido un tratamiento farmacológico y los compararon con una evaluación realizada un año después; se halló que la mejoría de los síntomas de los pacientes estaba correlacionada con la reducción en la actividad de la corteza orbitofrontal. Con estos resultados se hace evidente la participación relevante de la corteza prefrontal en el desorden obsesivo-compulsivo.

También se ha elaborado la hipótesis de que ciertas adversas experiencias tempranas pueden jugar un papel determinante en la subsecuente susceptibilidad a padecer desórdenes de ansiedad y desórdenes afectivos en la adultez. Esta relación puede ser el resultado de un neurodesarrollo alterado de los sistemas noradrenérgico y/o serotoninérgico. Rosenblum (1994) llevó a cabo un estudio con primates no humanos, en los que manipulaba la predictibilidad de requerimientos de forrajeo de las madres durante un periodo temprano en sus infancias. Cuando los hijos fueron adultos jóvenes, esas manipulaciones tempranas fueron asociadas a las diferencias en la respuesta del comportamiento ante la administración de dos supuestos agentes productores de ansiedad: yohimbina (para evaluar la función noradrenérgica), y mCPP - m-clorofenilpiperazina- (para evaluar la función serotoninérgica). Estos efectos del medio ambiente a largo plazo sobre el desarrollo de respuestas farmacológicas subsecuentes sugieren que ambos sistemas neuronales pueden estar alterados permanentemente por experiencias tempranas.

Datos clínicos: lesiones

La corteza prefrontal, particularmente la corteza orbitofrontal y corteza cingulada están involucradas en reacciones emocionales, por lo que pudieran estar implicadas en el trastorno obsesivo-compulsivo. De hecho, en algunos pacientes con un tipo de trastorno obsesivo-compulsivo severo han sido tratados con cirugía destruyendo el haz cingulado -que es un grupo de axones que conectan a la corteza prefrontal y cingulada con la corteza límbica del lóbulo temporal- (Ballantine y col., 1987 en Carlson, 1996) obteniendo resultados exitosos. Como se mencionó previamente existe al menos un estudio en que se ha descrito que los pacientes obsesivo-compulsivos presentan daño o disfunción de los ganglios el giro cingulado y la corteza prefrontal.

Modelos químicos involucrados en la ansiedad.

Las sustancias químicas, que pueden ser neurotransmisores, neuromoduladores, hormonas y feromonas, son empleadas para transmitir información dentro de y entre los organismos. Estas sustancias son capaces de controlar la conducta de células, órganos, o bien del ser viviente en su totalidad. Actualmente, el conocimiento neurobiológico sobre la ansiedad y la fobia es visto dentro de un marco de modelos químicos de ansiedad.

Algunas de las sustancias implicadas en la ansiedad son: colistioquinina (CCK), benzodiazepinas y serotonina. El péptido CCK es producido por las células del duodeno y también por neuronas en el cerebro, donde el CCK es coliberado con neurotransmisores tales como la dopamina.

Se piensa que el CCK puede tener un papel importante en la ansiedad. Bradwejn y col., (1990 en Carlson, 1994) encontraron que una inyección de CCK-4 (una forma de CCK que cruza la barrera hematoencefálica) dispara ataques de pánico en sujetos con trastornos de ansiedad, pero no en sujetos del grupo control quienes no padecen de síntomas de ansiedad.

Generalmente los pacientes con ataques de pánico muestran una sensibilidad mayor a agentes ansiogénicos (adrenalina, isoprenalina, yohimbina, lactato de sodio, CO₂, cafeína y CCK4). Aunque estos agentes suelen provocar una ansiedad intensa no suelen suscitar ataques de pánico, excepto el CCK4 y el CO₂ que sí son capaces de inducir este tipo de ataques. Los pacientes que inhalan una cantidad excesiva de CO₂ o son tratados con CCK4 exhiben síntomas similares a los ataques de pánico (como incremento de sudoración y náusea), lo que hace pensar en un mecanismo de acción común tal como la activación central del sistema noradrenérgico (Hamon, 1994).

A pesar de que el GABA (ácido gamma-aminobutírico) fue sintetizado en 1883 y por muchos años conocido como un producto del metabolismo en plantas y microbios, no fue sino hasta 1950 que los investigadores identificaron al GABA como un constituyente normal del Sistema Nervioso Central (SNC) en los mamíferos. Al descubrir que esta sustancia tenía una distribución tan inusual, - ya que únicamente se encuentra en el SNC y en la retina -, los investigadores se dieron a la tarea de estudiar sus características y efectos específicos fisiológicos tan importantes para el SNC (Cooper y col., 1991). Sin embargo, han pasado más de cuarenta años y todavía no se tiene una prueba concluyente del papel que tiene este componente en el SNC. No obstante, se han ido acumulando pruebas que sustentan la hipótesis de que el GABA tiene la función de un neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Esto ha llevado a involucrar al GABA en la etiología de trastornos psiquiátricos. Es decir; se le ha implicado en la enfermedad de Parkinson, la epilepsia, la esquizofrenia, la demencia senil y la ansiedad.

En los mamíferos el GABA se encuentra en concentraciones altas en el cerebro y en la espina dorsal; existen cantidades mínimas o nulas en el tejido del nervio periférico como en el nervio siático, el nervio esplécnico o cualquier otro tejido periférico como el hígado, bazo o corazón (Cooper y col., 1991). El cerebro cuenta con receptores de las benzodiazepinas que forman parte del complejo GABA receptor. A través de observaciones electrofisiológicas se ha estudiado la capacidad de las benzodiazepinas para potenciar los efectos inhibidores del GABA, así como identificar los sitios de unión específicos para las benzodiazepinas en varias regiones del encéfalo (Baldessarini, 1994).

Por un lado, cuando un agonista al receptor benzodiazepínico se une a su receptor, éste incrementa la sensibilidad de el sitio de unión al GABA (receptor GABAérgico) y produce un efecto ansiolítico. Por otro lado, cuando un antagonista benzodiazepínico ocupa el sitio receptor, éste reduce la sensibilidad del GABA e incrementa la ansiedad. Los desórdenes de ansiedad, entonces, pueden ser causados ya sea por la disminución de número de receptores de la benzodiazepina o por una secreción neuromoduladora que actúa como un agonista inverso en los receptores a las benzodiazepinas (Hamon, 1994).

Para el tratamiento de los trastornos de ansiedad se ha encontrado una serie de compuestos llamados ansiolíticos, entre los cuales se encuentran los barbitúricos y las benzodiazepinas [y sus derivados, como el diazepam (valium)] que han sido utilizadas desde 1950 en pacientes con trastornos de ansiedad recurrente y en casos de trastornos de pánico. Entre sus propiedades, la principal acción de las benzodiazepinas es aliviar la ansiedad y la tensión; tienen efectos relajantes sobre el músculo esquelético e inducción del sueño (Hamon, 1994). Por otro lado, también se ha visto que las benzodiazepinas no sólo causan dependencia sino que alteran la memoria ya que interfieren con el paso de información de la memoria inmediata a la memoria a largo plazo y perturban los procesos de aprendizaje. Su efecto es discutible, o quizá inexistente para la esquizofrenia y la ansiedad no neurótica (Velasco, 1994).

Existen diferentes modelos animales para el estudio de la ansiedad (pruebas de conflicto, respuesta emocional condicionada, interacción social, etc.) que han permitido analizar los mecanismos neuronales por medio de los cuales actúa una determinada droga, o bien, para el desarrollo de nuevos ansiolíticos (Fernández-Guasti, 1996). Utilizando modelos animales en pruebas de conflicto y respuesta no-condicionada, se ha visto que las benzodiazepinas son efectivas en varios modelos mientras que otros ansiolíticos potenciales generalmente son eficaces en un solo modelo. Un tratamiento crónico con desipramina (tricíclico antidepresivo) es eficaz en la prevención de ansiedad en ratas expuestas a situaciones de conflicto (Hamon, 1994). Las variaciones en estas situaciones pudieran ofrecer modelos animales apropiados de desórdenes de pánico. Los

antidepresivos tricíclicos exhiben efectos anti-pánico en el hombre. Hasta la fecha, ninguno de los modelos animales ofrece una garantía absoluta del valor predictivo de efectos ansiolíticos en humanos, por lo que es necesario buscar nuevos modelos animales para explorar no tanto los acciones crónicas sino un estado agudo de ansiedad (Hamon, 1994).

La neurotransmisión central mediada por GABA es afectada directamente por drogas ansiogénicas y estrés. Ya que los receptores GABA se encuentran concentrados en el sistema límbico, se cree que podrían estar involucrados en el comportamiento emocional (Kandel y col., 1991). De los tres tipos de estrés (el estrés que se produce ante un evento nuevo, el estrés fisiológico y el psicológico) únicamente el estrés fisiológico está asociado con un incremento de la neurotransmisión noradrenérgica en el cerebro. El sistema dopaminérgico meso-córtico-límbico es especialmente sensible a los diferentes tipos de estrés, con cambios variables en la corteza frontal y núcleo accumbens. Los corticoesteroides juegan un papel clave en estos cambios inducidos por el estrés sensibilizando a las neuronas en el área del tegmento ventral a varios estímulos y se ha observado que la anfetamina tiene efectos ansiogénicos. La acción ansiogénica de la anfetamina no está relacionada con su efecto psicoestimulante, sino por el contrario, depende de su influencia facilitatoria sobre la neurotransmisión noradrenérgica (Hamon, 1994).

Por otro lado, se ha propuesto un enlace hipotético entre los desórdenes de ansiedad y una disfunción de la hormona hipotalámica del crecimiento. Es decir, existe la hipótesis de que los individuos con deficiencia en la hormona del crecimiento, secretada por la hipófisis, pueden tener alto riesgo en desarrollar desordenes de ansiedad (Uhde, 1994). Muchos investigadores recomiendan que las estrategias adicionales de investigación sean dirigidas a examinar patrones de crecimiento; estudiar las funciones de la hormona del crecimiento y estudiar otros factores de crecimiento en niños y adultos con desordenes de ansiedad; más aún, continuar la investigación con estudios longitudinales de niños con deficiencia en la hormona del crecimiento y habilidades psicosociales.

Todas y cada una de las diferentes hipótesis revisadas someramente sobre el origen de los trastornos afectivos han reunido un cúmulo de evidencias para sustentar sus teorías a lo largo de muchos años; todas ocupan un lugar importante en el campo de la investigación, sin embargo, en la última década se ha dado gran impulso a la investigación clásica de la hipótesis bioquímica que supone como principio un déficit funcional en los sistemas de neurotransmisión particularmente los sistemas de serotonina y noradrenalina (Kamoun, 1994) como la causa etiológica de muchas enfermedades psiquiátricas incluyendo la ansiedad, depresión, desorden alimenticio, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de angustia, migraña, y muchos estados psicóticos por consumo de drogas (Leonard, 1994; Jacobs y col., 1995).

Capítulo III

Serotonina

Hablar del neurotransmisor llamado serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es hablar de un enigma. Es uno de los neurotransmisores que está implicado en todo y que no es responsable de nada. La teoría general de la función de la serotonina dentro del Sistema Nervioso Central (SNC) la implica en un vasto número de procesos psicofisiológicos como la regulación en el sistema cardiovascular, la actividad respiratoria, el sueño, la agresión, en el comportamiento sexual, el apetito, la percepción, la memoria, la secreción neuroendocrina, etc. (Barry y col., 1995).

El desarrollo y la utilización de agentes psicofarmacológicos que alteran los niveles de serotonina en el cerebro o los sitios de receptores han mostrado efectividad en enfermedades tan diversas como en la esquizofrenia, la depresión, la ansiedad y el desorden obsesivo-compulsivo (Roth, 1994). El estudio del sistema serotoninérgico, sus receptores, y la implicación que tienen ciertos medicamentos sobre éstos, han permitido el establecimiento de teorías relevantes en el campo de la psiquiatría clínica proponiendo que este sistema participa como una de las posibles causas etiológicas de varias enfermedades mentales. De particular importancia para nosotros por el objetivo de la tesis, es su posible participación en los procesos fisiopatológicos de la depresión y la ansiedad.

Origen y síntesis de la serotonina.

Historia

Hace más de cien años, se descubrió una sustancia que era la causante de vasoconstricción y que estaba presente en el suero después de una adrenalectomía, mostrando ser distinta a la noradrenalina y a la adrenalina. En 1947 los investigadores americanos Rapaport, Green y Page purificaron el factor vasoconstrictor del suero, nombrándolo serotonina ("suero de tensión") y unos años después los científicos italianos Erspamer y col., realizando investigaciones del intestino, identificaron una sustancia que resultó ser idéntica a la serotonina pero a la que ellos llamaron inicialmente "enteramina" (Erspamer y col., 1952 en Leonard, 1994). Desde que la serotonina (5-HT) fue sintetizada por Hamlin y Fisher en la década de los 50's ha ido creciendo el interés en relación a la función fisiológica de esta amina. En un principio se hallaron grandes concentraciones de serotonina en el tracto gastrointestinal y en la sangre. Más tarde Twarong y Page (1963) mostraron que la serotonina también estaba presente en el cerebro de los mamíferos, suponiendo así, que esta sustancia podía actuar como neurotransmisor (Amin y col., en Leonard, 1994). Falk y Hillarp, utilizando una técnica de histoquímica, encontraron serotonina tanto en el tejido nervioso como en el no nervioso. En 1964 Dahlstrm and Fuxe, con la misma técnica, demostraron la existencia de altas concentraciones de serotonina en el cerebro localizadas principalmente en los núcleos del raquídeo (Leonard, 1994). El escepticismo inicial entre los investigadores de que la serotonina tuviera un amplio número de receptores ha ido anulándose mediante los resultados obtenidos con el advenimiento de técnicas como la tinción histoquímica o inmunohistoquímica, el uso de anticuerpos contra la serotonina, la clonación de genes que codifican receptores, la deducción de los amino ácidos que corresponden a las proteínas receptoras, la localización cromosómica de la identificación de los genes, etc., llegando a conocer su localización neuronal y conexiones, así como una descripción detallada de la anatomía y topografía de las células serotoninérgicas y sus conexiones a través del cerebro (Hoyer y col., 1994).

Síntesis y degradación

De la serotonina existente en el cuerpo humano, únicamente el 1 o 2% está en el cerebro y ésta no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que las células del cerebro deben sintetizar la propia. La síntesis de la serotonina, así como la de otros neurotransmisores, se lleva a cabo por un proceso que requiere de diferentes etapas, en las cuales la molécula precursora se va modificando lentamente en cada paso hasta llegar a su etapa final. Cada paso es controlado por una enzima diferente que va a anexar o suprimir una pequeña parte. De este modo, para las células del cerebro, el primer paso en la síntesis de la serotonina (5-HT) es la captura del aminoácido triptófano. El triptófano (molécula precursora) es llevado activamente por un mensajero que también transporta otras cadenas largas de aminoácidos. Los niveles de triptófano en el cerebro están bajo el influjo, por un lado, de la concentración plasmática de otros aminoácidos que compiten por el acarreador cerebral y, por el otro, de sus niveles cerebrales que influyen en la elaboración de 5-HT, debido a que el aminoácido triptófano proviene de la dieta. El siguiente paso es la hidroxilación del triptófano a la 5ª posición para formar 5-hidroxitriptófano (5-HTP). La enzima responsable de esta reacción es la enzima triptófano-hidroxilasa (enzima que se encuentra en concentraciones bajas en la mayoría de los tejidos, incluyendo el cerebro). Una vez sintetizado, el 5-HTP casi inmediatamente es descarboxilado para convertirse en serotonina (5-HT) (Brailowsky, 1995; Carlson, 1996).

La serotonina (5-HT) puede almacenarse en vesículas y/o liberarse. Una vez liberada, puede ocupar receptores postsinápticos, recapturarse, ocupar autorreceptores, o bien, metabolizarse por la MAO mitocondrial hacia ácido 5-hidroxi-indoleacético (5-HIAA).

Para llevar a cabo el proceso de metabolización de la 5-HT se involucra a la amino oxidasa (MAO). El producto de esta reacción, 5-hidroxi-indoleacetaldehído puede ser más adelante oxidado a ácido 5-hidroxi-indoleacético (5-HIAA) o reducido a un alcohol 5 hidroxitriptofol (Cooper y col., 1991). El 5-HIAA es transportado activamente fuera del cerebro a través de un proceso que es sensitivo al inhibidor no específico del transporte, conocido como probenecid. Dado que el 5-HIAA responde estrechamente en un 100% del metabolismo de 5-HT en el cerebro, la tasa de recambio de la serotonina (5-HT) en el cerebro se estima midiendo la proporción en la elevación de 5-HIAA después de la administración de probenecid (Sanders y Mayer, 1996).

Los procesos de liberación, síntesis y metabolismo de la serotonina son regulados por varios mecanismos, mismos que pueden ser sensibles a las drogas de uso clínico. Gran parte de la atención se ha dirigido al primer paso en la síntesis de la serotonina, especialmente en animales y humanos tratados con drogas psicoactivas.

Sistema Serotoninérgico y Subtipos de receptores

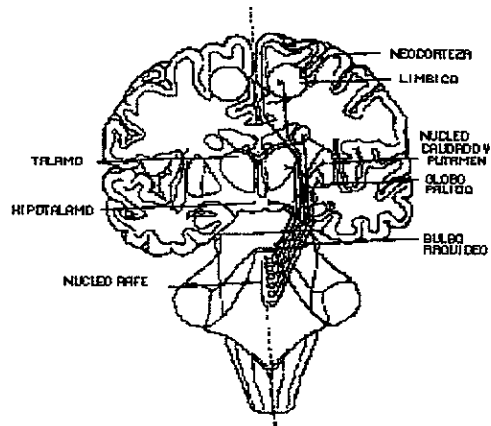
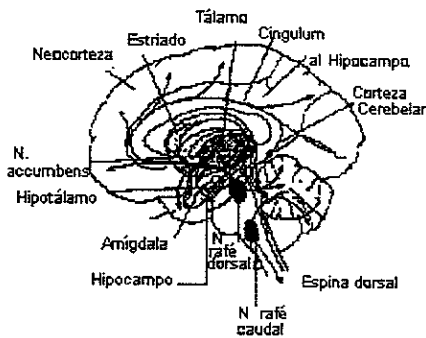
Casi toda la serotonina (5-HT) liberada en el SNC proviene de unos pocos racimos de células nerviosas en el núcleo del raquí del tallo cerebral y el cerebro medio. Estas células mandan sus axones a todas las partes de la corteza cerebral, al cerebelo y la médula espinal (Harrington y col., 1992).

El sistema serotoninérgico está formado por un grupo de neuronas morfológicamente diversas que se hallan localizadas en el núcleo raquí, en algunas regiones de la formación reticular y constituye un sistema complejo de axones que inerva virtualmente todas las regiones del Sistema Nervioso Central (SNC), habiendo mayor densidad en la corteza cerebral, en las estructuras límbicas, en los

ganglios basales y en varias regiones del tallo cerebral como el núcleo raquí dorsal y en la médula espinal (Törk, 1994).

De las investigaciones realizadas con cerebros de mamíferos se ha observado que el sistema serotoninérgico consiste de dos grandes subdivisiones: una es la división rostral en el cual los cuerpos de las células localizadas en el cerebro medio y puente rostral generan conexiones hacia el cerebro anterior; la otra es una división caudal localizada primariamente en el médula oblongada cuyos axones descienden principalmente en dirección a la médula espinal (Törk, 1994).

Vista lateral



Vista caudal

Fig. 1. Proyecciones serotoninérgicas del cerebro (adaptado de Kandel y col., 1991).

Las células serotoninérgicas que van a través del tallo cerebral son células multipolares; su tamaño y orientación varían de acuerdo a su localización: mientras que las células localizadas en regiones de la línea media del núcleo rafé oscilan de un tamaño chico a mediano y la mayor parte de sus dendritas están orientadas a lo largo del plano medio sagital, las células más distantes de la línea media envían sus dendritas en todas las direcciones. Además, las células de la línea media usualmente sólo exhiben de dos a tres dendritas y muchas de ellas parecen ser bipolares.

La parte rostral del sistema rafé serotoninérgico está formado por el núcleo caudal lineal (Cli) localizado en su mayor parte en el cerebro medio; el núcleo rafé dorsal que se extiende del cerebro medio caudal al rostral y el núcleo rafé mediano (también llamado núcleo rafé superior central -MnR-) el cual se encuentra a lo largo del puente rostral.

El núcleo del rafé dorsal (DR) es el miembro más prominente del núcleo serotoninérgico del tallo cerebral. Está localizado en la parte ventral de la materia gris periacueductal del cerebro medio. La población neuronal en el núcleo es bastante diversa, incluyendo células que oscilan de pequeñas, medianas a grandes. Las células más pequeñas están localizadas cerca de la línea media, mientras que las células de mayor tamaño se hallan principalmente en la mayor parte de la región lateral y dorsal del núcleo. En el núcleo rafé del humano existen cerca de 34,000 neuronas serotoninérgicas en esta región. El núcleo del rafé dorsal está compuesto por varias subregiones, cada una se distingue por la densidad de células que contiene, sus proyecciones y su morfología (Törk, 1994).

Por otro lado, las células serotoninérgicas en el núcleo rafé medio (MnR) están ordenadas en dos regiones adyacentes. En la línea media se encuentran numerosas células de tamaño pequeño, con dendritas relativamente cortas, muchas de las cuales están alineadas en forma paralela al plano medio sagital. El límite lateral del núcleo no está definido claramente, y muchas células, en especial las de los primates, se extienden dentro de la formación reticular pontina adyacente. Las células serotoninérgicas en esta área forman el segundo grupo, el cual cuenta con el mayor número de neuronas serotoninérgicas en el tallo cerebral del cuerpo humano (Törk, 1994).

La serotonina fue aceptada como neurotransmisor una que vez que se estableció que ésta producía efectos fisiológicos al activar a receptores específicos localizados sobre la pared intestinal, en la membrana de las plaquetas o sobre las células nerviosas. Hace treinta años Gaddum y Picarelli mostraron que las contracciones intestinales musculares causadas por la serotonina en el intestino delgado del cobayo podían ser bloqueadas, ya fuera con fenoxibensamina (dibenzilina) o morfina y llamaron a estos dos tipos de receptores de serotonina en la pared intestinal "D" y "M", respectivamente (Leonard, 1994).

La Sociedad Internacional de Unión Farmacológica [The International Union of Pharmacological Societies (IUPHAR)] Comisión de Nomenclatura en Serotonina ha publicado dos grandes reportes que intentan clasificar los diferentes subtipos de receptores de acuerdo con sus propiedades de radioligandos y los sistemas de segundos mensajeros. En la publicación más reciente de la Comisión IUPHAR se ha redefinido a los subtipos de receptores de la 5-HT de acuerdo a sus asociaciones con el segundo mensajero. Con ello se busca dar mayor énfasis al papel funcional de los subtipos de receptores, en lugar de confiar principalmente en la especificidad de ligandos que se unen a ellos (Leonard, 1994).

De la localización subsecuente de sitios de unión específicos para la serotonina en el cerebro se ha evocado la clasificación de al menos tres familias y posiblemente más de siete clases (o grupos) de receptores, distribuidos a lo largo del sistema límbico, el estriado, el tallo cerebral, el plexo

coroideo; se encuentran además en concentración variable en la corteza cerebral y en casi todo el resto del Sistema Nervioso Central (CNS).

Los avances logrados en la química medicinal, las técnicas autorradiográficas y electrofisiológicas, etc. han permitido un mejor entendimiento de la distribución de los subtipos de receptores de la 5-HT. A pesar de que todavía no está muy bien definida la función de muchos de estos subtipos de receptores, existe evidencia de que están conjuntados en grupos principales de acuerdo a la naturaleza de su acoplamiento al segundo mensajero o a canales de ion (Hoyer y col., 1994). Así, los receptores 5-HT₁ y 5HT₂ parecen ocupar la subfamilia del receptor de la proteína G la cual puede estar unida ya sea a adenilato ciclasa (casi todos los subtipos de receptores 5-HT₁) o receptores ligados al sistema fosfatidil inositol (subtipos de receptores 5HT₂) y los receptores que están ligados directamente a canales de iones (subtipos de receptores 5-HT₃) (Leonard, 1994). Una vez que estos subtipos de receptores fueron secuenciados se clasificaron como moléculas de proteínas específicas codificadas por genes específicos. Uno de los problemas actuales en relación a los cambios en la actividad celular asociado a varios subtipos de receptores es el exceso de cambios de comportamiento que se originan como una consecuencia de las acciones de serotonina en el cerebro (Leonard, 1994).

El receptor no clonado 5-HT₄ también parece estar ligado positivamente a adenilil ciclasa, y por ende, está relacionado estructuralmente más a los receptores 5-HT₁ y en particular a los receptores clonados recientemente: 5-HT₆ y 5-HT₇, que a los receptores 5HT₂ y 5HT₃ (Hoyer y col., 1994).

Aunque cada receptor puede ser activado potencialmente por la misma serotonina, las diferencias en la estructura proteínica y sus afinidades consecuentes para los diferentes químicos sintéticos dieron la pauta para la identificación de ligandos selectivos, ya sea como agonista o antagonista para cada variante del receptor (Humprey, 1992 en Hoyer y col., 1994). Sin embargo, muchos de los ligandos utilizados para caracterizar este subtipo de receptores no son selectivos completamente (Leonard, 1994).

Existen factores que logran complicar, y hasta confundir, la tarea de identificar y subclasificar a los subtipos de los receptores de la 5-HT. Habrá que pensar en que los receptores son productos de genes que son sujetos a cambios genéticos y, como una consecuencia, existe una variabilidad en las respuestas fisiológicas y farmacológicas. Por lo tanto, la afinidad, la potencia y la actividad intrínseca de una droga hacia un receptor puede variar dependiendo del tiempo, la especie y el acoplamiento receptor-efector (p. ej. la buspirona puede actuar como agonista o antagonista para el receptor dependiendo del modelo funcional utilizado para señalar su actividad). Otro factor es la actividad intrínseca que generalmente se asume que es el reflejo directo de las propiedades farmacológicas de la droga. Parece posible que también la afinidad pueda ser influenciada por la naturaleza de la unión receptor-efector determinado genéticamente, y a consecuencia de eso, su función o actividades sea dependiente del tejido (y especies) (Leonard, 1994).

Tomando como base principal el artículo publicado por Hoyer y col., (1994) se hará una síntesis breve sobre los subtipos de receptores, su localización y principales funciones:

Receptores tipo 5HT_{1A}.

Una vez clonado y secuenciado, los receptores 5HT_{1A} han sido observados en gran concentración en el hipocampo, en el séptum, en el núcleo amigdalóide y en forma especial en el núcleo rafe dorsal tanto en los humanos como en las ratas. (Marcinkiewicz y col., 1984 en Hoyer y

col., 1994). Muchas de estas regiones forman parte de las conexiones involucradas en la modulación de la emoción del sistema límbico. El predominio de los receptores 5HT_{1A} en el sistema límbico sugieren que los efectos reportados de la 5-HT y sus ligandos en mecanismos emocionales, puedan ser mediados por los receptores 5HT_{1A} (Iversen, 1984 en Hoyer y col., 1994). La presencia de densidades altas de estos receptores en el núcleo raquídeo indican que la 5-HT puede modular la actividad de neuronas serotoninérgicas. Los receptores 5HT_{1A} también están presentes en la neocorteza, en el hipotálamo y la sustancia gelatinosa de la médula espinal, lo que hace suponer que los mecanismos de estos receptores pueden participar en las funciones del hipotálamo, en la regulación de propiocepción y las funciones integrativas de la neocorteza (Harley y col., 1994).

Uno de los primeros hallazgos en relación a la 5-HT con la conducta apareció de los estudios empleando su precursor biosintético L-5-hidroxitriptofano (5-HTP) y L-triptofano. La activación de receptores centrales 5HT_{1A} provoca el síndrome de 5-HT (hyperlocomoción, posición corporal aplanada, y movimiento oscilatorio de cabeza) después de administrar inhibidores de monoamino oxidasa, precursores de (5-HT) o agonistas del receptor 5-HT (Harrington, 1992). Este síndrome aparece en una variedad amplia de mamíferos. Del mismo modo también ha sido observado en humanos al haberles administrado fármacos serotoninérgicos.

Lo más relevante de este hecho es que los efectos examinados son restringidos casi en forma exclusiva a signos motores (mioclonus, tremor, encogimiento) y poca, o ninguna, indicación de alteraciones significativas sensoriales (Jacobs y col., 1995). Estudios posteriores han mostrado que una inyección subcutánea en ratas con 8-OH-DPAT [8-Hidroxi-2-(di-n propilamino) tetralin], produce un cuadro similar al síndrome de la 5-HT pero que con la administración de buspirona o ipsapirona -que son agonistas parciales del receptor 5HT_{1A} -no se observa tal efecto (Harrington, 1992).

En el cerebro los receptores 5HT_{1A} están localizados presinápticamente como receptores somatodentríticos en las neuronas 5-HT y postsinápticamente, de manera especial, en regiones del sistema límbico (como el hipocampo y el séptum) y córtical (De Vry, 1995). La activación de autoreceptores somatodentríticos, por ejemplo mediante un agonista del receptor, causa una reducción en la síntesis, liberación y actividad eléctrica de 5-HT en diversas áreas a las que llegan sus proyecciones (de Montigny y col., 1992 en Hoyer y col., 1994; De Vry, 1995).

Entre los fármacos mejor caracterizados como agonistas del receptor 5HT_{1A} están: el 8-OH-DPAT, la ipsapirona, la gepirona y la tandospirona (De Vry, 1995). La administración sistemática de un agonista del receptor 5HT_{1A} en dosis diferentes provocará efectos diferenciales en la neurotransmisión de 5HT_{1A} a través del cerebro. Por lo tanto resulta extremadamente complicado predecir el efecto neto de una dosis particular en la transmisión serotoninérgica. Se ha llevado a cabo una caracterización de estos fármacos; al 8-OH-DPAT se le considera como un agonista completo; mientras que la ipsapirona, la gepirona y la tandospirona se han clasificado como agonistas parciales e inclusive como agonistas/antagonistas.

No obstante, esta clasificación debe ser considerada con mucha precaución ya que depende de muchos factores tales como la metodología utilizada (si es un análisis electrofisiológico, un análisis bioquímico, etc.); del nivel del análisis; de si se lleva a cabo en células cultivadas o en organismos intactos, etc. En otras palabras, un fármaco agonista puede actuar también como un antagonista. Por ejemplo, se encontró que en rebanadas aisladas del hipocampo, el fármaco 8-OH-DPAT ha sido caracterizado electrofisiológicamente ya sea como un agonista parcial (Andrade, 1992 en De Vry, 1995) o como antagonista (Colino y Halliwell 1987 en De Vry, 1995) para los receptores

5HT_{1A} que se encuentran localizados, presumiblemente, a nivel postsináptico en las células piramidales de la subregión CA1.

En varios estudios se ha demostrado que los agonistas 8-OH-DPAT, gepirona, buspirona e ipsapirona pueden causar hiperfagia (Hoyer y col., 1994). Se puede producir una baja en la presión sanguínea y pulso cardíaco con la activación de receptores centrales 5HT_{1A} utilizando 8-OH-DPAT, flesinoxan, urapidil (Hoyer y col., 1994). También se ha estudiado el papel que juega la 5-HT y los receptores tipo 5HT_{1A} en la termoregulación y en la conducta sexual. Al igual que otros estudios sobre los efectos de las drogas en los subtipos de receptores 5-HT, estas investigaciones se han realizado con roedores por lo que sería aventurado concluir la relevancia de tales cambios en los humanos. No obstante, las evidencias experimentales sugieren que la estimulación de receptores 5HT_{1A} causa hipotermia mientras que la estimulación de los receptores 5HT₂ causa hipertermia (Leonard, 1994).

Receptores tipo 5HT_{1B}

Las estructuras del ganglio basal, el globo pálido y la sustancia nigra muestran concentraciones altas de sitios 5HT₁. En el cerebro de la rata, estos sitios son del subtipo de receptores 5HT_{1B}. El receptor 5HT_{1B}, en una densidad moderada, se halla en el estriado, en el hipotálamo, en la amígdala, en la neocorteza y en menor densidad en el hipocampo, el séptum y el núcleo del rafe dorsal (Harrington y col., 1992).

Los receptores 5HT_{1B} sólo se encuentran en ciertas especies como la rata, el ratón, el hamster y el zorro, mientras que en otras especies como el ser humano, el perro, el mono, la vaca y conejillo de indias contienen receptores 5HT_{1D} y no receptores 5HT_{1B}. Es más, existen ciertas especies que poseen ambos tipos de receptores (Harrington y col., 1992). No obstante, ambos tipos de receptores tienen una localización similar; es decir, alta concentración en la sustancia nigra, en el globo pálido, en el subículo dorsal y en el colículo superior. Por otro lado, ambos tipos de receptores tienen mecanismos parecidos de acoplamiento en la membrana (Harley y col., 1994).

El mRNA del receptor 5HT_{1B} (5HT_{1D/B}) ha sido observado en el núcleo rafe, en el estriado, en el cerebelo, en el hipocampo, en la corteza entorrinal, en la corteza cingulada (capa IV), en los núcleos subtalámicos y en el núcleo accumbens, pero no en la sustancia nigra (Voigt y col., 1992 en Harley y col., 1994).

Los receptores 5HT_{1B} están localizados en células que controlan la actividad de los ganglios basales pero no están ligados a las inervaciones dopaminérgicas. Sin embargo, existe amplia evidencia de que los receptores 5HT_{1B} no sólo funcionan como autoreceptores sobre las terminales de los axones serotoninérgicos sino como heterorreceptores en botones terminales para controlar la liberación de otros neurotransmisores como la acetilcolina y el glutamato (Engel y col., 1986 en Hoyer y col., 1994). Parece ser, de acuerdo a observaciones obtenidas en diversos estudios, que los heterorreceptores presinápticos son predominantes ya que al efectuar lesiones de neuronas serotoninérgicas no hubo pérdidas significativas de uniones de 5HT_{1B} en la mayoría de las áreas examinadas.

Se han reportado un número de respuestas correlacionadas por la activación del receptor 5HT_{1B}. Por ejemplo, la administración de agonistas del receptor 5HT_{1B}, como mCPP (m-clorofenilpiperazina), revirtió la disminución en la motivación del ratón a escapar de un vaso de pico invertido después de haber estado aislado por varios días (Harrington y col., 1992); también se ha descubierto que los agonistas del receptor 5HT_{1B} tienen efectos diferentes ya que inhiben la conducta sexual en los roedores machos, mientras que en las hembras la facilita (Mendelson y Gorzalka, 1988). No obstante, existen pocas respuestas centrales que demuestren ser mediados

por los receptores 5HT_{1B}; la mayor dificultad reside en la escasez de antagonistas selectivos y la pobre penetración en el cerebro de los pocos ligandos selectivos disponibles. El agonista del receptor 5HT_{1B} RU24969 [5-Methoxy-3 (1,2,3,6-tetrahydro-4-piridinil)-1H-indole] tiene efectos sobre la locomoción a pesar de su pobre selectividad. La actividad hiperlocomotora producida por RU24969 puede ser antagonizada por el propranolol (Hoyer y col., 1994).

Receptores tipo 5HT_{1D}

Las técnicas de autorradiografía cuantitativa han permitido visualizar la distribución de receptores 5-HT_{1D} tanto en el cerebro humano, así como en el cerebro de otros mamíferos (Harrington y col., 1992). La repartición regional de los receptores 5-HT_{1D} parece ser similar tanto en especies de no roedores como en roedores, habiendo altas concentraciones en la sustancia nigra, en los ganglios basales y en la vía nigro-estriada. Los receptores 5-HT_{1D} se hallan en menor densidad en el hipocampo, en el núcleo raquí y en la corteza (Waerber y col., 1990 en Hoyer y col., 1994).

Actualmente la técnica de unión de ligandos radiactivos no permite una diferenciación de los receptores 5-HT_{1D}-alfa y 5-HT_{1D}-beta, sin embargo, se cuenta con datos que prueban que los receptores marcados como 5-HT_{1D}-beta se hallan en mayor cantidad en el cerebro de la rata (Beer y col., 1993 en Hoyer y col., 1994 y col., 1994). La distribución del mRNA de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} en el cerebro es similar entre las especies (Voigt y col., 1991 en Hoyer y col., 1994 y col., 1994), no obstante, parece haber menor cantidad de receptores 5-HT_{1D}-alfa. Así, el mRNA del receptor 5-HT_{1D}-alfa ha sido encontrado en los núcleos raquí, en el estriado, en el núcleo accumbens, en el hipocampo y en el tubérculo olfatorio; no así en el globo pálido ni en la sustancia nigra (Hamblin y col., 1992 en Hoyer y col., 1994).

Como se mencionó anteriormente existe una correlación funcional y distribución similar para sitios 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Así, el mRNA del receptor 5-HT_{1D} fue identificado primeramente como regulador de la liberación de 5-HT del nervio terminal cortical en el cerebro del Hamster (Middlemiss y col., 1988 en Hoyer y col., 1994). Subsecuentemente, se demostró la variedad potencial de agonistas y antagonistas para el receptor 5-HT_{1D} al ir mediando la inhibición de adenilil ciclasa y obteniendo correlaciones muy significativas con sus efectos en la liberación de [3H] 5-HT en secciones de la corteza cerebral del puerco. Al darse resultados similares en otros estudios con el cerebro del cobayo, se obtuvieron evidencias que sugieren que el autoreceptor en las terminales 5-HT es de tipo 5-HT_{1D} en el cerebro del cerdo, de la paloma, del ser humano y del conejo (Hoyer y col., 1994).

Los receptores 5-HT_{1D} parecen tener también la función de heteroreceptores, a juzgar por los estudios de nervios no serotoninérgicos donde la serotonina parece inhibir la liberación del glutamato de los sinaptosomas del cerebelo en la rata y de la acetilcolina en los sinaptosomas del hipocampo de la paloma (Raiteri y col., en Hoyer y col., 1994). La 5-metoxitriptamina como agonista y la metergolina como antagonista tienen alta afinidad para el receptor 5-HT_{1D}. Clínicamente una aplicación muy utilizada de los agentes 5-HT_{1D} ha sido en el tratamiento efectivo contra la migraña (Harrington y col., 1992) utilizando el sumatriptan (GR 43175), que es un agonista del receptor 5-HT_{1D}.

Receptores tipo 5-HT_{1E}

Debido a la ausencia de ligandos radiactivos específicos para la técnica de autorradiografía, no ha sido posible determinar la distribución completa del receptor 5-HT_{1E} en relación a otros receptores 5-HT₁, con los cuales la serotonina tiene alta afinidad. Sin embargo, estudios de radioligandos en homogenizados indican que el receptor 5-HT_{1E} está presente por lo general en el cerebro en

regiones similares a las que son ocupadas por el receptor 5-HT_{1D} en proporciones variadas (Miller y col., 1992 en Hoyer y col., 1994). Ahora que ha sido posible clonar al gen receptor será factible conocer la localización total del mRNA del receptor 5-HT_{1E} en tejidos, utilizando técnicas de inmunocitoquímica, como la técnica de hibridación *in situ*, que permitan la localización de los receptores. Se desconoce la función que lleva a cabo el receptor 5-HT_{1E}, no obstante, parece estar acoplado negativamente a la adenilil ciclasa (Hoyer y col., 1994).

Receptores tipo 5HT_{1-like}

Este grupo de receptores se diferencia claramente de los sitios de unión 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HT_{2C}, aunque algunas veces no es tan fácil distinguirlos en sitios de unión de 5-HT_{1D}. Una de las mayores dificultades continúa siendo la falta de disponibilidad de agonistas selectivos y antagonistas para estos sitios; además estos receptores únicamente están caracterizados operacionalmente (Hoyer y col., 1994).

Los 5HT_{1-like} parecen mediar un número de respuestas funcionales que incluyen la contracción del músculo liso, la disminución en la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos y ciertos efectos centrales (Hoyer y col., 1994). Recientemente, a través de técnicas de hibridación *in situ* se ha mostrado que el mRNA del receptor 5-HT_{1D} beta -aunque no así para el receptor 5-HT_{1D} alfa- está presente en arterias cerebrales del humano y del bovino (Hamel y col., 1993 en Hoyer y col., 1994). Es evidente que es necesario disponer de mejores antagonistas y estudios biológicos moleculares para poder llevar a cabo una caracterización definitiva de los tipos de receptores involucrados en la mediación de la contracción.

Receptores tipo 5HT_{2A}

Estos receptores se hallan distribuidos ampliamente en el tejido periférico (Bradley y col., 1986 en Hoyer y col., 1994). Tienen efectos mediadores sobre las respuestas contráctiles de los músculos lisos vasculares, en los bronquios, en el uterino y el músculo liso urinario. Además, el aumento de plaquetas y el incremento de permeabilidad capilar pueden ser incluidos como reacciones mediadas por el receptor 5HT_{2A}.

Muchas áreas de la corteza son ricas en concentraciones del receptor 5HT_{2A}. En la neocorteza, estos sitios están concentrados principalmente en las capas I y IV (en la rata) y III y V (en el humano) (Pazos y col., 1985 en Hoyer y col., 1994). También se encuentran en el claustrum (una región que está conectada a la corteza visual); en algunas estructuras del sistema límbico, particularmente en el núcleo olfatorio y en partes de los ganglios basales (Hoyer y col., 1994). En términos de función, los receptores 5HT_{2A} tienen una expresión considerable en el SNC. Los receptores 5HT_{2A} median la neuroexcitación en las neuronas cortical piramidal en el cobayo (Davies y col., 1987 en Hoyer y col., 1994), en las células del cuerpo raquí en la rata (Roberts y Davies, 1989 en Hoyer y col., 1994) y en las neuronas del núcleo accumbens, también en la rata (North y col., 1989 en Hoyer y col., 1994).

Las propiedades como el estímulo discriminativo de la 5-HT y alucinógenos como LSD parecen ser mediados por receptores 5HT_{2A}. Tanto los receptores 5HT_{2A} como los receptores 5HT_{1-like} contribuyen a la liberación del glutamato del cerebelo en la rata. A los receptores 5HT_{2A} se le atribuyen los efectos mediadores en funciones neuroendocrinas, tales como la liberación de beta-endorfina, de corticosterona, de la hormona luteinizante en las ratas y la liberación de prolactina en el mono rhesus (Koenig y col., 1987 en Hoyer y col., 1994). La inducción de la liberación de

adrenalina de la médula adrenal en los perros parece ser también una tarea del receptor 5HT_{2A} (Humphrey y col., 1987 en Hoyer).

A pesar de que hay evidencias de que el neurotransmisor serotonina (5-HT) está implicado en el ciclo de sueño-vigilia, todavía no ha sido establecido el desempeño de subtipos de receptores 5-HT específicos en los mecanismos del sueño. Pruebas experimentales, sugieren que los agonistas del receptor 5HT_{1A} demoran el establecimiento de la etapa de movimientos oculares rápidos (MOR) mientras que los antagonistas para el receptor 5HT₂ suprimen la etapa MOR y tienen efectos variables en el sueño no-MOR (Pastel, 1988; Wilkinson y Dourish, 1991 en Leonard, 1994). Cada día se obtienen mayores evidencias de que la mayoría de las drogas que alteran la transmisión serotoninérgica afectan el sueño MOR (Dugovic y col., 1989b en Leonard, 1994).

Receptores tipo 5-HT_{2B}

Se sabe poco de la distribución de este receptor en la rata. Con el análisis de radioligandos no se reveló la presencia del receptor en el cerebro de la rata (Kursar y col., 1992 en Hoyer y col., 1994). Por otro lado, utilizando una cadena de reacción polimerasa cuantitativa fue posible detectar el mRNA del receptor 5-HT_{2B} en una variedad de tejidos tales como en el corazón, en el pulmón, en el intestino y algunas extensiones en el cerebro (Forguet y col., 1992 en Hoyer y col., 1994). Lorec y col., (1992 en Hoyer y col., 1994) clonaron el receptor homólogo de la rata en el ratón encontrando este receptor en el intestino y en el corazón, así como en menor extensión en el cerebro y en el riñón.

Funcionalmente no se sabe gran cosa sobre los receptores 5-HT_{2B} excepto en la tripa del estómago de la rata, donde al parecer, el mayor efecto es la contracción. No obstante, se sabe que los receptores 5-HT median la relajación. En un reporte reciente se sugiere que un receptor con características farmacológicas similares al

5-HT_{2B} está presente en la arteria pulmonar del cerdo (Hoyer, 1994).

Receptores tipo 5HT_{2C}

Se sabe de la presencia de altas densidades de sitios de unión 5HT_{2C} en el plexo coroideo en las especies de mamíferos hasta ahora estudiados. Las propiedades de estos receptores son similares dentro de las diferentes especies. Las terminales nerviosas serotoninérgicas están presentes en las paredes de los ventrículos cerebrales, y se ha sugerido que los receptores 5HT_{2C} pueden regular la composición y el volumen del fluido cerebroespinal (Pazos y col., 1984 en Hoyer y col., 1994). Aunque en menor cantidad, estos receptores también se observaron en el sistema límbico y en las regiones asociadas a las respuestas motoras (Pazos y col., 1984 en Hoyer y col., 1994). Por otro lado, los receptores 5HT_{2C} también se encuentran en los ganglios basales del ser humano, particularmente en el globo pálido y en la sustancia nigra (Pazos y col., 1987a en Hoyer y col., 1994). Utilizando la técnica de hibridación *in situ* se observaron densidades altas del mRNA del receptor 5HT_{2C} en el plexo coroideo de la rata (Julius y col., 1988 en Hoyer y col., 1994). Copias del receptor 5HT_{2C} también fueron observadas en el núcleo olfatorio, la corteza cingulada, la habénula lateral y en el núcleo subtalámico (Hoyer y col., 1994).

La falta de agonistas y antagonistas selectivos para los receptores 5HT_{2C} han limitado severamente los estudios acerca del papel funcional de los receptores 5HT_{2C}. Además, dada la farmacología y estructura similar entre los receptores 5HT_{2C} y 5HT_{2A}, permanece abierta la posibilidad de que en el futuro se descubra que algunos de los efectos funcionales atribuidos a la activación del receptor 5HT_{2A} sean realmente mediados por los receptores 5HT_{2C} (Hoyer y col., 1994). Se cree que los receptores 5HT_{2C} juegan un papel importante en varios procesos tales como en la locomoción, la alimentación y la anorexia nerviosa; en la liberación de la

hormona adrenocorticotrófica, en el desorden obsesivo-compulsivo y en la ansiedad (Kennet y Curzon, 1988b en Hoyer y col., 1994).

Por otro lado, la hipolocomoción y la hipofagia, que son inducidos por ciertos agonistas no selectivos del receptor 5HT_{2C} como el mCPP, el MK212 [6-cloro-2-(1-piperacil)] y TFMPP [N-(3-Trifluorometil-fenil) piperacina], son de los efectos más característicos del receptor 5HT_{2C} (Curzon y Kennet, 1990 en Hoyer y col., 1994).

Receptores tipo 5-HT₃

Los receptores 5-HT₃ están asociados exclusivamente con neuronas de origen central y periférico (Yakel y col., en Hoyer y col., 1994). En el cerebro, las densidades más altas de receptores 5-HT₃ han sido observadas en núcleo del tallo cerebral -en el complejo vagal dorsal- y en el núcleo espinal trigémino, en el área postrema y los núcleos tracto solitario, así como la sustancia gelatinosa a todos los niveles de la médula espinal (Hamon y col., 1989 en Hoyer y col., 1994). Aunque en menor cantidad, pero en forma significativa, también se hallan sitios de unión 5-HT₃ en la corteza y en áreas de la región límbica como en la formación hipocampal, la amígdala, y los núcleos mediales de la habénula (Kilpatrick y col., 1987 en Hoyer y col., 1994). En la periferia, los receptores 5-HT₃ están localizados en neuronas pre y post gangliónicas autonómicas; en neuronas sensoriales y del intestino (Fozard y col., 1984 en Hoyer y col., 1994).

En animales intactos, la activación de receptores 5-HT₃ influye en los sistemas principales del cuerpo. Se han observado efectos mayores en el sistema cardiovascular, particularmente en el corazón, el cual puede ser inhibido o estimulado por una combinación de efectos locales y reflejos (Saxena y Villalón, 1991 en Hoyer y col., 1994), y en los vasos sanguíneos donde la activación refleja resulta en la vasodilatación (Blauw y col., en Hoyer y col., 1994).

Las investigaciones sobre la utilidad clínica de los antagonistas y agonistas del receptor 5-HT₃ han sido enfocadas principalmente a las propiedades antieméticas de los antagonistas para este subtipo de receptor. Los primeros estudios se realizaron con el ondansetrón probando ser efectivo para evitar el vómito causado por drogas citotóxicas o radiación. De ahí que las evaluaciones posteriores sobre esta droga puedan ayudar a pacientes con cáncer y sometidos a quimioterapias o radioterapias (Harrington y col., 1992).

En el SNC los agonistas del receptor 5-HT₃ influyen profundamente en el comportamiento del animal, implicando a los receptores 5-HT₃ en la psicosis, la ansiedad, la cognición, los efectos gratificantes y los efectos de abstinencia causados por el uso de drogas y desordenes alimenticios (Costall y col., 1989, Barnes y col., 1992a en Hoyer y col., 1994).

Día a día se van acumulando evidencias sobre la existencia de subtipos de receptores 5-HT₃. Las pruebas farmacológicas se basan en las estructuras diversas de los agonistas y antagonistas; sin embargo, los estudios biológicos moleculares todavía no revelan los detalles sobre la(s) estructura (s) de los subtipos de receptor de 5-HT₃. A pesar de que todavía no se tiene evidencias concluyentes de que existan diferentes receptores 5-HT₃ dentro de la misma especie, en un estudio reciente se observaron diferencias entre afinidades de ligandos para sitios de reconocimiento 5-HT₃ tanto en las membranas de tejidos de dos ratones, como en la corteza y en el intestino, sugiriendo así la posible existencia de subtipos de receptor 5-HT₃ dentro de una misma especie (Bonhaus y col., 1993 en Hoyer y col., 1994).

Los 5-HT₃ son receptores neuronales que se unen directamente a canales de iones. Recientemente, se han desarrollado muchos antagonistas selectivos para el receptor 5-HT₃ incluyendo el tropisetron, la zacoprida, el ondansetrón, el granisetron, el zatosetrón, el nazasetron, el YM060 y el YM114 (KAE-393). Muchas acciones atribuibles al receptor 5-HT₃ son

observadas tanto en el Sistema Nervioso Central (SNC) como Periférico. También los ensayos clínicos han mostrado el uso potencial de estos antagonistas para el receptor 5-HT₃ en un amplio número de trastornos incluyendo la ansiedad y depresión. Por otra parte, el YM060 y el YM114 (KAE-393) y el granisetron han sido reportados como inhibidores del estrés (Miyata y Honda, 1994).

Receptores tipo 5-HT₄

Recientemente, el receptor 5-HT₄ ha sido identificado dentro de una variedad amplia de tejidos y especies (p. ej., en el cortex del humano, en el hipocampo del ratón y en algunos lugares del SNC de la rata (Hoyer y col, 1994). El receptor 5-HT₄ ha sido etiquetado en el cerebro de la rata y del cobayo utilizando ligandos selectivos de alta afinidad como el [3H]-GR 113808 [1-[2-(Methylsulfonyl) amino] ethyl] -4piperidinil] methyl -1H- indole 3 carboxilato (Grossman y col., 1993b en Hoyer y col, 1994).

Las áreas de densidad alta incluyen áreas límbicas, como el tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens, el cuerpo estriado, el globus pálido, y la sustancia nigra. Esta distribución, junto con la presencia del receptor en el hipocampo y colículos, sugieren una posible participación en desordenes afectivos, psicosis, coordinación motora, activación, y percepción visual, así como en el aprendizaje y la memoria (Hoyer y col., 1994). Es importante notar que el receptor 5-HT₄ fue identificado recientemente en la corteza cerebral del humano (Monferini y col., 1993 en Hoyer y col, 1994).

Existe evidencia de que el receptor carboxilato 5-HT₄ desempeña una función en el tracto alimenticio para evocar secreciones (Bunce y col., 1991 en Hoyer y col, 1994) y en el reflejo peristáltico (Craig y Clarke, 1991 en Hoyer y col, 1994). En este contexto, se observó que el receptor 5-HT₄ contrae el músculo circular en el colon humano.

En el corazón, la activación del receptor 5-HT₄ produce taquicardia (Kaumann y col., 1990 en Hoyer y col., 1994) y un efecto inotrópico positivo en preparación aislada. Estos resultados se complementan con los hallazgos observados al activar el receptor 5-HT₄ produciendo taquicardia *in vivo* en cerdos (Villalón y col., 1991 en Hoyer y col., 1994) así como con monos anestesiados (Wood y col., 1991 en Hoyer y col., 1994). Actualmente se cuenta con evidencia que sugiere la presencia del receptor 5-HT₄ en la vejiga urinaria del mono (Waikar y col., 1992) y en el humano (Corsi y col., 1991 en Hoyer y col, 1994). La activación del receptor inhibe (en el mono) o facilita (en el humano) la contracción del músculo liso (Lefebvre y col., 1992 en Hoyer y col, 1994).

Receptores tipo 5-HT₅

Los grupos de Hen y Sutcliffe reportaron la clonación de dos supuestos genes receptores en el ratón y en la rata, llamándolos receptores recombinantes 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B} (Plasat y col., 1992 en Hoyer y col, 1994). Actualmente no hay correlaciones funcionales para estos receptores y sus características transduccionales son desconocidas. De tal modo, no han sido caracterizadas totalmente y, por lo tanto, sólo pueden ser clasificadas provisionalmente.

A pesar de que ambos receptores muestran un perfil farmacológico que es reminiscente al de los receptores 5-HT₁, existen razones para creer que los receptores 5-HT₅ no pertenecen a la clase 5-HT₁ (p. ej., sus características estructurales son diferentes) (Hoyer y col., 1994). Poco se sabe acerca de la localización de los receptores 5-HT₅, no obstante, estudios con hibridación *in situ* indican que el mRNA del receptor 5-HT_{5A} está presente en la corteza cerebral, en el hipocampo, en la habécula, en el bulbo olfatorio y en la capa granular del cerebelo (Plasat y col., 1992 en Hoyer

y col, 1994). La distribución del receptor 5-HT_{5B} es mucho más limitada ya que utilizando la técnica de hibridación *in situ* solamente se revelaron signos de hibridación en la habénula y en el campo CA1 del hipocampo (Hoyer y col., 1994).

Receptores tipo 5-HT₆

Monsma y col., (1993 en Hoyer y col., 1994) así como Rua y col., (1993a en Hoyer y col., 1994) recientemente reportaron la clonación de un nuevo gen del receptor de 5-HT, el cual codifica para un receptor de proteína que se liga positivamente a la adenilil ciclasa, y lo han llamado tentativamente 5-HT₆. En la actualidad se desconoce la distribución del receptor 5-HT₆, aunque, el mRNA del receptor 5-HT₆ parece estar presente exclusivamente en el cerebro: estriado>>tubérculo olfatorio>>corteza cerebral>>hipocampo. No existe evidencia de la presencia de este receptor en el tejido periférico (Hoyer y col., 1994).

Receptores tipo 5-HT₇

Un supuesto gen del receptor 5-HT₇ tanto en la rata, como en el ratón y en el humano ha sido clonado por técnicas de cadena de reacción de polimerasa, similares a las utilizadas previamente para la clonación de otros genes de los receptores 5-HT (Libert y col., 1989). El receptor 5-HT₇ en la rata parece estar predominantemente en el hipotálamo, tálamo y en menor extensión en otras regiones del cerebro anterior (Lovenberg y col., 1993a en Hoyer y col., 1994). No se encontraron signos positivos en el cerebelo, en el estriado, en el corazón, en el hígado, en el riñón, adrenales, testículos u ovarios. Por el contrario Plassat y col., (1993 en Hoyer y col., 1994) reportaron el mRNA del receptor 5-HT₇ en el cerebelo, en el corazón y en el intestino del ratón. Por medio de la hibridación *in situ*, aparentemente el mRNA estuvo presente en el núcleo talámico y en el campo CA3 del hipocampo. También se hallaron signos positivos en las capas superficiales de la neocorteza, de la corteza piriforme, la corteza retrosplenial y en el hipotálamo. La presencia de mRNA en el núcleo supraquiasmático permitió a Lodvenberg y col., (1993a en Hoyer y col., 1994) suponer que el receptor 5-HT₇ está involucrado en la regulación de ritmos circadianos, lo cual probablemente había sido asignado a los receptores 5HT_{1A}. De momento, no se conocen agonistas o antagonistas selectivos para el receptor 5-HT₇. Queda pendiente si los receptores 5-HT₇ pueden ser detectado *in situ* empleando ya sea experimentos bioquímicos o experimentos más fisiológicos.

Hipótesis serotoninérgica:

Como se mencionó, la serotonina dentro del SNC está relacionada con un campo amplio de procesos psicofisiológicos (en la termoregulación, el control cardiovascular, la respiración, en la ingesta de alimento, etc.) y en respuestas conductuales (en la agresión, la ingesta de nutrientes, en el sueño, en el aprendizaje, etc.) (Dubovsky, 1995). La farmacología y neuroanatomía del sistema serotoninérgico hacen pensar que esta sustancia transmisora tiene un papel relevante en la conducta y en el estado de ánimo. La hipótesis serotoninérgica sostiene la teoría de que los cambios en la neurotransmisión de serotonina en el cerebro están involucrados en una serie de desórdenes psiquiátricos como desórdenes afectivos, obsesivo-compulsivo, pánico, etc. (López-Ibor, 1988 en Arlene y col., 1992).

Evidencia preliminar de la participación del sistema serotoninérgico en la depresión

En las últimas dos décadas se han venido acumulando una serie de evidencias que mantienen la hipótesis de que las alteraciones en el funcionamiento de neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central ocurren en pacientes con el trastorno de depresión mayor. Gracias a la investigación realizada es posible obtener el índice de los niveles de serotonina en los humanos a través de la sangre y de aquellos ligados a las plaquetas. Actualmente existen técnicas analíticas para medir el nivel de la serotonina en la sangre como la cromatografía de líquidos con detección electroquímica (HPLC) o con detención fluorimétrica, procedimientos radioenzimáticos y radioinmunoensayos (Aymard y col., 1994). En múltiples investigaciones con pacientes depresivos y sujetos del grupo control, se compara el índice de metabolitos de la serotonina tal como el ácido 5-hidroxi-indoleacético (5-HT₁AA) en la orina o en el plasma de ambos grupos utilizando las técnicas descritas para determinar la posible alteración en el sistema serotoninérgico.

Un ejemplo es la investigación llevada a cabo por Raucoules y col., (1994) quienes efectuaron un estudio para medir los niveles en el plasma de tres catabolitos de las monoaminas en 26 pacientes con trastorno de depresión (de acuerdo al criterio DSM III-R) y en 21 sujetos saludables del grupo control. Al iniciar el tratamiento con el antidepresivo seleccionado, los niveles del plasma de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), ácido homovanílico (HVA), y 5-ácido hidroxi-indoleacético (5-HIAA) fueron registrados, empezando con la línea base (día 0) y posteriormente en los días 4, 7 y 30. Para la estimación clínica, en la línea base así como durante el tratamiento, utilizaron la escala de depresión Hamilton y la de BPRS. Los resultados observados en los pacientes depresivos mostraron una disminución significativa en el nivel plasmático de MHPG en relación a los pacientes del grupo control. Además, se encontró una correlación positiva entre los niveles MHPG y HVA antes de administrar el antidepresivo en los pacientes depresivos. La falta de correlación en el grupo control puede sugerir que las relaciones entre estos sistemas monoamina pueden estar suspendidos en estos pacientes. Estas relaciones entre los síntomas clínicos y los catabolitos en el plasma, permiten la consideración de nuevos aspectos fisiopatológicos del cuadro depresivo. Las tres monoaminas parecen estar involucradas en trastornos del sueño. Se ha sugerido que las alteraciones del metabolismo de la norepinefrina y serotonina pueden estar relacionadas con el pensamiento de ideas suicidas.

Otro ejemplo de estudios realizados con marcadores biológicos es la investigación realizada por Hrdina y col., (1995) quienes utilizaron como indicador el incremento del número de receptores 5-HT₂ en el plasma de pacientes con depresión mayor. En este estudio la recaptura de [3H]5-HT, la densidad (B_{max}) así como la afinidad (K_d) de 5-HT en sitios de recaptura etiquetados con [3H] paroxetina y de los receptores 5-HT₂ marcados con [3H]LSD se determinó en las plaquetas de 25 pacientes con depresión mayor sin medicamento y de 20 sujetos normales del grupo control. Se observó un incremento en la densidad (B_{max}) de receptores 5-HT₂ en forma significativa (52%) en las plaquetas de pacientes depresivos, particularmente en las mujeres. No se encontraron cambios en la afinidad (K_d) de los receptores 5-HT₂ y en la recaptura de 5-HT o en los parámetros de unión de la [3H] paroxetina. En el grupo control, la densidad de los receptores 5-HT₂ están correlacionados positivamente con los sitios de unión pero no en los sujetos depresivos. Estos investigadores no hallaron correlación entre las puntuaciones de HAMD y la densidad de las uniones [3H]LSD.

Las plaquetas difieren de otros elementos formados por la sangre en la expresión de mecanismos de recaptura, de almacenaje y de liberación endógena de la serotonina. La serotonina no es sintetizada en las plaquetas sino es absorbida de la circulación y almacenada en gránulos

secretorios por el transporte activo (Sanders y col., 1996). Karege y col., (1994) compararon el nivel de serotonina en las plaquetas y el nivel de triptófano en el plasma de pacientes depresivos antes y durante el tratamiento con drogas antidepresivas respecto a un grupo control de sujetos saludables. En pacientes depresivos, antes del tratamiento, el promedio del nivel de serotonina en las plaquetas era normal comparado con los del grupo control, aunque se notó que el nivel de triptófano en el plasma era significativamente menor en el primer grupo. Las concentraciones del nivel de serotonina en las plaquetas no se correlacionan ni con el triptófano en el plasma ni con las variables clínicas; esto es, de acuerdo con las escalas de ansiedad y las escalas de depresión. Con el tratamiento con drogas antidepresivas disminuyó el nivel de serotonina en las plaquetas. Estos resultados sugieren que el nivel de serotonina en las plaquetas puede ser un buen modelo farmacológico pero que no tiene relevancia en cuanto al estado de ánimo.

Owens y Nemeroff (1994) resumen algunos de los hallazgos de estudios llevados a cabo con antidepresivos: a. En el líquido cerebro espinal (CSF) se observó una reducción de concentración del ácido-5 hidroxindoleacético (5-HIAA), el metabolito mayor de 5-HT en pacientes depresivos sin medicamento; b. En las autopsias de pacientes depresivos o sujetos suicidas se ha encontrado en los tejidos cerebrales una disminución en las concentraciones de 5-HT y de 5-HIAA c. También se ha observado en el plasma de pacientes depresivos un descenso de concentraciones de triptófano y una recaída profunda en pacientes depresivos reincidentes quienes han respondido a un antidepresivo serotoninérgico cuando fue reducido el triptófano disponible en el cerebro; d. En general, los antidepresivos clínicamente eficaces aumentan la neurotransmisión de serotonina en un tratamiento crónico; e. Clínicamente los antidepresivos se relacionan con un mecanismo de acción inhibitoria de recaptura de la serotonina; f. Se observa un aumento en la densidad de sitios de unión 5-HT₂ en la autopsia de tejidos cerebrales de pacientes depresivos y de víctimas por suicidio, así como en las plaquetas de pacientes depresivos sin droga; g. En la autopsia de tejidos cerebrales de víctimas de suicidio y pacientes depresivos y en las plaquetas de pacientes depresivos sin drogas se observó una disminución en el número de transportadores de 5-HT (determinado con [3H] imipramina o [3H] paroxetina) en los sitios de unión. Esta reducción de los transportadores de 5-HT en las plaquetas no se debe a un tratamiento antidepresivo anterior de hipercortisolemia y no es observado en la manía, en la enfermedad de Alzheimer, en la esquizofrenia, en el desorden de pánico o depresión atípica. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las alteraciones en las neuronas serotoninérgicas juegan un papel importante en la fisiopatología de la depresión.

Evidencia preliminar de la participación del sistema serotoninérgico en la ansiedad

El desarrollo de nuevas drogas psicoterapéuticas no sólo busca que éstas sean utilizadas en la clínica sino también que permitan generar nuevas hipótesis; así como encontrar mayores evidencias que prueben el papel que juega la serotonina en la ansiedad a través de sus diferentes receptores (como el receptor 5-HT_{1A}), o como la posible participación de los múltiples receptores benzodicepínicos (Hollister, 1994). De este modo se ha ido recolectando evidencia tanto anatómica, conductual, neuroquímica y electro fisiológica del papel central que tiene la serotonina en la modulación en la ansiedad y la acción de las benzodicepinas para contrarrestar el estado de ansiedad (Eison y col., 1994).

Utilizando modelos animales de ansiedad se pueden obtener efectos ansiolíticos (Traber y col., en Hoyer y col., 1994) mediante una variedad de agonistas, especialmente aquellos que son considerados como agonistas parciales como la gepirona, la buspirona y la ipsapirona. Clínicamente se ha observado que estos derivados de piperazina (dentro de la clase nueva de ansiolíticos no benzodicepínicos) han implicado al receptor 5-HT_{1A} en el control de desórdenes

de ansiedad y estrés ya que, a pesar de que estos componentes interactúan con otros sistemas receptores como el sistema dopaminérgico, sus efectos positivos ansiolíticos involucran a los receptores 5-HT_{1A} en la biología de la ansiedad (Harrington y col., 1992). No obstante, aunque la serotonina (5-HT) parece estar implicada en los desórdenes de ansiedad, dado que se ha comprobado que ciertas drogas funcionan como agonistas a la serotonina obteniendo resultados satisfactorios en el tratamiento del desorden de pánico y del desorden obsesivo-compulsivo, también es cierto que todavía no se sabe a ciencia cierta cómo es que esta sustancia neuroquímica interactúa y qué papel desempeña.

Evidencia preliminar de la participación de fármacos que afectan la serotonina y son antidepressivos y ansiolíticos.

La participación de la serotonina (5-HT) en la regulación de una variedad de funciones biológicas y fisiológicas tan diversas, motivó el desarrollo de un vasto número de componentes que inhibieran la recaptura de la 5-HT en forma selectiva. Se ha observado que los antidepressivos y ansiolíticos actúan en forma exitosa en el tratamiento de varios trastornos clínicos (Harrington y col., 1992, Kamoun, 1994) como la depresión, la ansiedad, la psicosis, los desórdenes alimenticios, el desorden obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés posttraumático, etc. (Dubovsky, 1995) debido a que estos fármacos regulan los niveles de serotonina, incrementando las concentraciones sinápticas de serotonina así como también actuando sobre los diferentes subtipos de receptores.

Las acciones de medicamentos nuevos en el mecanismo de recaptura de 5-HT son complementados por las acciones en los receptores de 5-HT así como en otros sistemas de neurotransmisores que pueden ser efectivos en el tratamiento de síndromes resistentes como la depresión recurrente. Las nuevas drogas que actúan en uno o más de las siete clases principales de receptor 5-HT identificados parecen ser prometedoras en el tratamiento de depresión, ansiedad y otros trastornos (Dubovsky y col., 1995).

A través de múltiples observaciones llevadas a cabo en estudios con modelos animales y/o con voluntarios humanos con ciertos componentes como el mCPP, el TFMPP [N-(3-Trifluorometilfenil) piperazina], el MK212 [6-cloro-2-(1-piperazinil) pirazina] y la serotonina, especialmente al receptor 5-HT_{2C}, han sido enlazados a una serie de trastornos como la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, etc. (Harrington y col., 1992). El antidepressivo mCPP es uno de los mejores metabolitos de trazodona que se emplea en estudios con humanos. A pesar de que el componente original tiende a ser un ansiolítico, los pacientes reportan incremento de ansiedad (Mueller y col., 1985 en Kennet y col., 1995). Esta droga, administrada vía oral, también incrementa los ataques de pánico, la ansiedad y los niveles de cortisol plasmático en pacientes que sufren de ataques de pánico o padecen del trastorno obsesivo-compulsivo; también se ha observado que el antidepressivo trazodona parece precipitar dolores de migraña (Mueller y col., 1985 en Harrington y col., 1992). Se observó que las respuestas tipo ansiogénicas iban acompañadas de niveles altos (estrés-sensitiva) de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), de cortisol y prolactina (Mueller y col., 1985 en Kennet y col., 1995).

Uno de los tratamientos más efectivos en el trastorno obsesivo-compulsivo es el uso de fármacos. Actualmente, se han utilizado tres drogas: clomipramina, fluvoxamina y fluoxetina. A pesar de que estas drogas también son antidepressivos efectivos, su acción antidepressiva no parece estar relacionada con su habilidad para liberar a los pacientes de los síntomas obsesivo-compulsivos. En un estudio se compararon los efectos de clomipramina (CMI) y desipramina (DMI), - que es una droga antidepressiva -, sobre los síntomas de niños y adolescentes con un trastorno obsesivo-

compulsivo severo. Durante tres semanas a todos los pacientes se les administró un placebo; luego, durante cinco semanas a la mitad de ellos se les dió clomipramina (CMI) y a la otra mitad desipramina (DMI). Al finalizar las cinco semanas las drogas fueron intercambiadas. La CMI resultó una droga mucho más efectiva; lo que es mas, los pacientes que cambiaron de CMI a DMI empeoraron sus síntomas (Leonard y col., 1989 en Carlson, 1996).

Capítulo IV

Serotonina y Depresión

Hipótesis de la participación de la serotonina en la depresión

Existe evidencia que mantiene la hipótesis de que la serotonina no sólo está involucrada en varios procesos fisiológicos, sino que un mal funcionamiento de los mecanismos serotoninérgicos pueden ser de importancia en la etiología de enfermedades mentales como la depresión (Leonard, 1994). Tal como se ha mencionado, con el advenimiento de los estudios realizados sobre los diferentes subtipos de receptores de la 5-HT ha sido posible el desarrollo de nuevos fármacos que actúan selectivamente sobre estos receptores y que han permitido que dichos medicamentos sean aplicados en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y neurológicas. En este capítulo se revisarán evidencias neuroanatómicas, clínicas y farmacológicas que relacionan a la serotonina y a sus diferentes receptores con la depresión.

Evidencia Neuroanatómica

Una de las teorías acerca del origen fisiológico de la depresión endógena es la disminución en la neurotransmisión de la serotonina como una posible causa de dicho desorden. Un componente clave en la neurotransmisión de la serotonina en el cerebro es la tasa de descarga de las neuronas 5-HT del núcleo raquídeo dorsal, donde se ubican una mayor cantidad de neuronas serotoninérgicas. Yavari y col., (1993) probaron esta hipótesis al comprobar que la tasa de descarga de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo raquídeo dorsal disminuyó en un modelo animal de depresión con ratas. En este modelo, las ratas fueron tratadas neonatalmente con el antidepresivo clomipramina. Ya de adultos, estos animales mostraron diferentes comportamientos, alteraciones en el sueño MOR y respuestas similares al tratamiento en el desorden humano. Estos investigadores hallaron que las ratas adultas depresivas anestesiadas con pentobarbital, tuvieron una tasa menor de descarga de neuronas serotoninérgicas en el núcleo raquídeo dorsal en comparación con las ratas no depresivas del grupo control. Esta correlación es consistente con la teoría de que la neurotransmisión de la serotonina se debilita en la depresión endógena.

También se han buscado evidencias neuroanatómicas que relacionen la disminución de la actividad cortical con un mal funcionamiento del sistema de neurotransmisión serotoninérgico. En estudios previos se ha demostrado que en las ratas las lesiones por congelamiento focal causan una disminución diseminada de la glucosa cortical en el hemisferio lesionado, interpretando esto como un reflejo de la depresión de la actividad cortical. En otras palabras, las lesiones en la corteza de un hemisferio repercuten en la actividad de la síntesis de la serotonina y esta disminución se ha asociado con la depresión. El sistema neurotransmisor serotoninérgico fue implicado en estas alteraciones cuando éste había mostrado 1. que el metabolismo cortical de la serotonina aumentó ampliamente en el sitio lesionado del cerebro y 2. que la inhibición de la síntesis de serotonina previno el desarrollo de hipometabolismo cortical.

Tsuiki y col., (1995) obtuvieron datos que sugieren que los cambios funcionales en la corteza de un hemisferio lesionado está asociado con un incremento en la tasa de la síntesis de la serotonina mediado por la activación del núcleo raquídeo. Para probar su teoría utilizaron el método autorradiográfico que usa la acumulación del análogo de la serotonina [14C]-alfa-metilserotonina para señalar los cambios en la tasa de síntesis de serotonina en el cerebro lesionado. Los resultados confirmaron que después de tres días de que se llevó a cabo la lesión, al tiempo que

ocurría el mayor decremento del uso de glucosa, la síntesis de la serotonina aumentó significativamente en las áreas cortical a través del hemisferio dañado. El incremento también fue visto en el hipocampo dorsal y en el área CA3, así como en el geniculado medial y en el rafe dorsal; no así en otras estructuras subcorticales incluyendo el rafe medio. Estos investigadores también prueban, a través de la autorradiografía con ácido [14C] alfa aminoisobutírico, que hubo un aumento de permeabilidad en la barrera hematoencefálica pero que fue restringida al borde de la lesión.

La noción de que la serotonina y sus múltiples receptores están ligados no solamente a las bases biológicas de la depresión sino a los mecanismos de acciones de fármacos antidepresivos está sustentada en una multitud de observaciones realizadas en las últimas dos décadas. La hipótesis general de la desregularización del receptor de la serotonina en la depresión sugiere una disminución en la regulación de los receptores 5-HT_{1A}; mientras que los receptores 5-HT₂ están a la alta, mostrando un habilidad inadecuada para producir una respuesta fisiológica adecuada por la ocupación de la 5-HT en el receptor. Los estudios preclínicos muestran que numerosos antidepresivos regulan a la baja tanto de los receptores 5-HT_{1A} como de los receptores 5-HT₂. En estudios clínicos que utilizan tejidos post mortem, las pruebas neuroendócrinas y los modelos de plaquetas también confirman que los antidepresivos regulan a la baja los receptores 5-HT en los pacientes deprimidos. De ahí que esta correlación mantiene la hipótesis de que una regulación a la baja en los receptores 5-HT, particularmente los del tipo 5-HT_{1A} y 5-HT₂, pueda estar ligada a los mecanismos de acción de numerosos fármacos antidepresivos (Stahl, 1994).

Evidencia clínica (efectos terapéuticos de agentes farmacológicos)

En la última década se ha dado un incremento exponencial en el conocimiento de la farmacoterapia en el manejo de la depresión. En los consultorios médicos frecuentemente se presentan casos de pacientes con el desorden de depresión mayor, con síntomas somáticos, problemas de sueño o ansiedad; mucho se ha aprendido acerca de su frecuencia, riesgo y curso, así como de las bases biológicas de la depresión en la población general, incluyendo a los ancianos y pacientes con enfermedades médicas (Stokes, 1993). A pesar de que la depresión tiene altos riesgos de patología y de mortalidad, es una enfermedad tratable que requiere de un diagnóstico oportuno para ofrecer un tratamiento rápido y efectivo, evitando así, riesgo de suicidio. Por ejemplo, la tasa de respuesta favorable con tratamiento adecuado de antidepresivos en la depresión mayor es de un 65% a un 70% (Andrews y col., 1994). De acuerdo a la experiencia de muchos investigadores, la psicoterapia junto al tratamiento con antidepresivos ayudan a prolongar la duración entre los episodios recurrentes (Hirschfeld y Schatzberg, 1994).

Aunque los tricíclicos (TACs) han sido estudiados en la depresión recurrente y son empleados para la terapia de mantenimiento inicial, mostrando ser efectivos, seguros y con un alto grado de tolerancia en terapias a largo plazo (Hirschfeld y Schatzberg, 1994). En la actualidad se dispone de nuevos antidepresivos efectivos, más seguros y bien tolerados como los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (cuyas siglas en inglés SSRIs significa serotonin selective reuptake inhibitors). Se cree que estos inhibidores actúan en forma selectiva en sistemas neurotransmisores específicos (Nemeroff y col., 1994).

De acuerdo a la base de datos capturada por MEDLINE de los estudios llevados a cabo en los que se hace una comparación en cuanto a efectividad de los SSRIs y los TACs en el tratamiento de la depresión severa, Nierenberg (1994) encontró que los datos sugieren que ambos medicamentos son equitativamente efectivos. Los pacientes que han tenido la necesidad de discontinuar alguno

de los SSRI debido a sus efectos colaterales pueden ser tratados exitosamente con otro del mismo grupo (Brown y col., 1995).

Entre los SSRI se encuentran: la fluoxetina, la fluvoxamina, la sertralina y la paroxetina, así como un grupo de antidepresivos con mecanismos de acción atípica que incluyen bupropion, trazodona, venlafaxin, nefazodona, citalopram, etc; con lo que el médico cuenta con antidepresivos nuevos que no presentan efectos colaterales peligrosos (Stokes, 1993). Las investigaciones actuales han encontrado que estos fármacos afectan selectivamente las neuronas de la serotonina al actuar como inhibidores de recaptura de ésta. Uno de los aspectos más interesantes de las drogas serotoninérgicas es su acción en un amplio rango de aplicaciones psiquiátricas como el desorden obsesivo-compulsivo, el trastorno de pánico y, posiblemente, algunos desórdenes de control de impulso. Todavía no está muy claro cuáles aspectos de la función de la serotonina son importantes para los efectos antidepresivos, antiobsesivos y antipánicos (Asberg y Martensson, 1993).

Syvalhti y col., (1994) estudiaron los efectos de citalopram en treinta y seis pacientes psicóticos o pacientes borderline quienes habían recibido un tratamiento neuroléptico sin respuesta satisfactoria. Del total de pacientes el 65%, es decir 22 pacientes, reaccionaron al tratamiento del citalopram en un manera clínicamente significativa.

El fármaco paroxetina (SSRI) es un derivado de la fenilpiperidina que ha sido estudiado en pacientes con depresión mayor. Tiene ligera afinidad con los receptores colinérgicos, alfa-adrenérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos. Sus propiedades farmacocinéticas, así como su disponibilidad no se ven afectadas por la comida o por los antiácidos. Este medicamento se ha utilizado en estudios clínicos con más de 6,700 pacientes y ha mostrado mayor efectividad que los agentes antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión. La paroxetina es efectiva en pacientes de edad avanzada con depresión recurrente (Nemeroff, 1994). En varios ensayos este medicamento fue utilizado en un amplio rango de pacientes depresivos, tanto en pacientes con depresiones moderadas como en pacientes con depresiones severa y en pacientes con depresiones acompañadas por síntomas de ansiedad. Además la paroxetina ha mostrado su efectividad en la prevención de recaídas depresivas durante tratamientos a largo plazo (Nemeroff, 1993).

Stuppaeck y col., (1994) llevaron a cabo un estudio doble ciego con una duración de seis semanas para comparar la amitriptilina con la paroxetina en cincuenta y tres pacientes con depresión mayor de siete centros en Austria y Alemania. Los investigadores observaron resultados similares en cuanto a la eficacia de estos fármacos, no obstante, aquellos pacientes tratados con amitriptilina mostraron efectos anticolinérgicos colaterales en mayor incidencia, mientras que en el grupo tratado con paroxetina se registró un número mayor de pacientes con insomnio y agitación. Este estudio mantiene la eficacia positiva de paroxetina en el tratamiento de pacientes con depresión severa.

Con la finalidad de estudiar los efectos antidepresivos entre los nuevos SSRI, se llevó a cabo un estudio en el que se comparó el citalopram y la paroxetina con el antidepresivo tricíclico clomipramina. Se maneja un total de 219 pacientes (150 mujeres y 69 hombres) diagnosticados con depresión mayor de acuerdo al criterio DSM-III. Además dicho estudio fue seguido prospectivamente de tres a diez años, y se mantuvo el registro de la mortalidad durante ese tiempo. La clasificación del diagnóstico se llevó a cabo de acuerdo a la escala Newcastle-1 para distinguir la depresión endógena de la no endógena. El incremento en la mortalidad fue debido principalmente a suicidio dándose una mayor incidencia entre las mujeres. Los pacientes clasificados como depresivos no endógenos tuvieron un índice significativamente mayor de suicidio que los pacientes con depresión endógena. El número excesivo de suicidios en el grupo

de los no endógenos ocurrió dentro del primer año de observación. No se encontró asociación entre la respuesta a los tratamientos antidepresivos en el ensayo y el riesgo de suicidio durante los primeros tres años de observación (Hansen, 1994).

El antidepresivo imipramina ha sido valorado en varios estudios en pacientes con depresión unipolar, observándose gran efectividad para tratar este padecimiento utilizando dosis completas por más de cinco años (Montgomery, 1994). Por otro lado, el antidepresivo moclobemida y el mianserín también se han utilizado en el tratamiento de la depresión y parecen convertirse en líderes entre los antidepresivos (Mitchell y col., 1994).

Otro medicamento antidepresivo disponible recientemente y que es estudiado con gran interés es venlafaxina ya que tiene un diseño neurofarmacológico y una estructura química única. Los estudios farmacológicos han mostrado que la venlafaxina inhibe significativamente la recaptura de la serotonina y de la norepinefrina y en menor extensión la recaptura de la dopamina; en modelos animales este fármaco no afecta significativamente la actividad de receptores muscarínicos, histamínicos o adrenérgicos, así como tampoco inhibe a la monoamina oxidasa (Ellingrod y Perry, 1994).

Antes de dar a conocer el producto en el mercado, se llevaron a cabo múltiples estudios para probar este medicamento en más de 2 000 pacientes mostrando su eficacia tanto en personas jóvenes como en ancianos, así como en pacientes con retardo psicomotor o con agitación (Feighner, 1994). En ensayos controlados de doble ciego y con placebo, se ha visto que este fármaco es un antidepresivo eficaz en pacientes con depresión mayor. La venlafaxina, también parece tener eficacia en el tratamiento de depresión refractaria. Parece ser que este fármaco es ligeramente más efectivo que la fluoxetina, de acuerdo a un estudio comparativo con pacientes melancólicos. Por lo general, las primeras respuestas son observadas con dosis mayores (en cuatro días se apreció una mejoría en pacientes melancólicos) (Andrews y col., 1994). Algunos de los efectos colaterales reportados fueron náusea, insomnio y mareo (Feighner, 1994). En dosis mayores se puede causar elevación en la presión sanguínea, en el ritmo cardíaco y en el colesterol (Andrews y Nemeroff, 1994).

El medicamento trazodona ha sido utilizado exitosamente en un número pequeño de pacientes con depresión mayor (Marek y col., 1992) y en pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente. Esta droga es un derivado de la triazolopiridina; química y farmacológicamente no está relacionado a otros antidepresivos actualmente disponibles. La trazodona es un antidepresivo que actúa como un inhibidor de recaptura de serotonina, sin embargo, su efecto farmacológico más potente es su acción antagonista para los receptores 5-HT_{2A/2C}. Los resultados de los estudios comparativos en tratamientos cortos (de cuatro a seis semanas) de un total de 320 pacientes en edad avanzada con depresión mayor, indican que la trazodona en dosis terapéuticas es superior al placebo y tan efectivo como la amitriptilina, la imipramina y la fluoxetina en la liberación de síntomas depresivos. Pueden presentarse efectos colaterales como hipotensión ortostática, arritmia y sedación (Haria y col., 1994). En términos terapéuticos de eficacia, el fármaco trazodona parece tener mayor ventaja sobre otros antidepresivos, especialmente en pacientes de edad avanzada.

El medicamento conocido como nefazodona muestra una actividad dual en las neuronas serotoninérgicas: se une a los receptores 5-HT₂, e inhibe la recaptura de la serotonina. En un estudio de seis semanas y doble ciego con 106 pacientes con el trastorno depresivo mayor llevado a cabo por Anseau y col., (1994) se comparó la amitriptilina (en dosis de 50-200mg/día) con la nefazodona (de 100 a 400 mg/día). Los resultados indican una superioridad significativa de la amitriptilina sobre nefazodona en todos los instrumentos de medición (la escala de depresión de

Motgomery-Asberg, la escala de Hamilton y la escala de Impresiones clínica global). Del total de los pacientes del grupo de amitriptilina, un 65%, y del grupo de nefazodona, un 52%, reportaron efectos colaterales, entre los cuales, la sensación de resequead de boca tuvo mayor incidencia en el primer grupo. Durante la última semana del tratamiento, la dosis diaria de nefazodona alcanzó los 242 mg., mientras que la dosis de amitriptilina llegó a los 124 mg.

Uno de los nuevos medicamentos antidepressivos que potencia la recaptura de la 5-HT *in vivo* es la tianeptina. En el estudio realizado por Ortiz y col. (1993) se observó un incremento de serotonina en las plaquetas de pacientes de edad avanzada, probablemente debido a una mayor concentración de la droga en el plasma; misma que no fue observada en los pacientes jóvenes. Por otro lado, este estudio mostró que los efectos terapéuticos agudos de la tianeptina son consistentes en favorecer la recaptura de serotonina. Sin embargo, en tratamientos a largo plazo no se observó una disminución de 5-HT en el plasma, como podía ser esperado de los efectos agudos de la droga.

El antidepressivo tianeptina mostró ser útil en los modelos animales clásicos prediciendo la actividad antidepressiva. Este antidepressivo antagoniza el aislamiento inducido por la agresión en el ratón y también la respuesta de desesperanza en las ratas. Los estudios bioquímicos han revelado que en contraste a los antidepressivos tricíclicos clásicos, la tianeptina estimula la recaptura de la 5-HT *in vivo* en el cerebro de la rata. Esta propiedad algo sorprendente se observó en la corteza y en el hipocampo después de una administración aguda y crónica. El aumento en la recaptura de la 5-HT también ha sido observada en las plaquetas de las ratas después de una administración aguda y crónica. Además, un estudio con pacientes depresivos demostró que la tianeptina incrementa significativamente la recaptura de la 5-HT en las plaquetas después de una sola administración, así como después de 10 a 28 días de tratamiento (Kamoun, 1994).

Otro potente SSRI que parece ser una alternativa importante en el manejo de la depresión, tanto terapéutica como profilácticamente es la sertralina; ésta no ejerce efectos clínicamente significativos en la recaptura de la norepinefina o de la dopamina y posee mínima afinidad para los receptores histaminérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos y adrenérgicos. Su diseño farmacológico permite una dosificación diaria mientras que los niveles de droga en el plasma lleguen a equilibrarse dentro de la primera semana. En varios estudios llevados a cabo en varios centros clínicos, la sertralina ha demostrado ser superior al placebo y comparable con la amitriptilina en el alivio de la depresión aguda. También ha mostrado ser efectiva en prevenir recaídas del inicio del episodio y recurrencia de episodios ulteriores durante periodos largos. La sertralina no ha sido asociada a efectos sedativos, ni con anticolinérgicos, ni con deterioro psicomotor, ni con toxicidad cardiovascular. Sus efectos colaterales principales, generalmente pasajeros, son náusea moderada o diarrea y disfunción sexual en los varones (demora en la eyaculación) (Shelton, 1994).

Thompson (1994) evaluó la eficacia y tolerabilidad de sertralina en dos estudios con pacientes depresivos. En el primero de estos estudios participaron 308 pacientes diagnosticados con episodios de depresión mayor, de acuerdo al criterio de DSM-III-R y fueron divididos en tres grupos. Durante seis semanas a un grupo se le administró sertralina (50-100 mg/día); a otro grupo se le dio un TAC llamado dotiepin (75-150 mg/día), mientras que al tercer grupo se le administró placebo. De los pacientes tratados con sertralina, el 67% fueron mantenidos con la dosis menor (50mg/día), mientras que aquéllos tratados con dotiepin requirieron de la dosis mayor (150 mg/día). Los pacientes del grupo sertralina mostraron una mejoría significativa de acuerdo a las escalas MADRS (Escala de depresión Montgomery-Asberg) y CGI (Impresiones clínica global); mientras que los del grupo de dotiepin no mostraron una mejoría significativa en comparación al

grupo de placebo. La droga fue tolerada y no hubo diferencias importantes en cuanto a los efectos colaterales entre los grupos.

En cuanto al segundo estudio, se contó con la participación de 3396 pacientes, diagnosticados con episodios de depresión mayor, también recibieron el tratamiento durante seis semanas. Al inicio del estudio se administró sertralina en dosis diaria de 50 mg/día. El 59% de los pacientes terminó las seis semanas con la misma dosis; menos del 10% alcanzó la dosis final o más (100 mg/día). Hubo una reducción del 50% o más de la puntuación de MADRS en el 69% de los pacientes a través de un amplio rango de severidad de síntomas de la línea base y un 87% de los pacientes mostraron una tolerabilidad excelente de esta droga.

En los tratamientos de depresión a largo plazo se deben cuidar dos fases distintas: una es la recaída y otra es la prevención de la reaparición. En cuanto a la prevención de la recaída se han utilizado algunos TCAs en forma exitosa. Por otro lado, los SSRIs han mostrado ser efectivos para tratar depresión aguda. La prevención de la reaparición pretende reducir el riesgo del establecimiento de un episodio nuevo de depresión en pacientes con depresión recurrente. Los SSRIs como fluoxetina, paroxetina y sertralina también han resultado excelentes fármacos para reducir el riesgo de nuevos episodios de depresión (Montgomery, 1994).

A pesar de que se cuenta con abundante evidencia de que la utilización de los TACs producen cambios relevantes en el funcionamiento de los sistemas serotoninérgicos (5-HT) y noradrenérgicos (NE) en el cerebro, no se han encontrado evidencias contundentes de que tales cambios estén asociados con la recuperación de la depresión. Basándose en la evidencia de que los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos fueron asociados con emociones diferentes, se hipotetizó que los cambios en estos sistemas se relacionaran con diversos componentes de la conducta en las respuestas de los pacientes inducidas por fármacos y no con cambios del desorden en sí. De los hallazgos de un estudio múltiple llevado a cabo en hospitales con ciento cuatro pacientes diagnosticados con trastorno bipolar y unipolar, se observó en los pacientes una disminución temprana de la ansiedad y de la hostilidad asociada con el tratamiento de fármacos. De acuerdo a este enfoque las relaciones entre los cambios en los componentes de depresión mayor y los cambios en la función del sistema neurotransmisor, las disminuciones de las concentraciones del metabolito de la 5-HT y de la NE en el fluido cerebroespinal (CSF) en pacientes tratados con TACs fueron correlacionados con cambios específicos de conducta. Los resultados indicaron que 1. Los cambios en la 5-HT inducidos por los fármacos están asociados con aspectos del ánimo, con ansiedad notable y estado depresivo; los cambios en el NE están asociados primeramente con los cambios psicomotores y segundo con los componentes de un estado depresivo. 2. El patrón de relación entre los cambios en la 5-HT y en los estados de los pacientes con trastorno unipolar fueron diferentes a los cambios presentados por los pacientes con trastorno bipolar. Estos resultados indicaron que en la determinación de las relaciones de cambios bioquímicos con la conducta es importante tomar en cuenta el tipo de depresión (si es unipolar o bipolar), así como la investigación a largo plazo de aquellos componentes que participan en la depresión. Estos resultados mantienen la evidencia de que los TACs tienen acciones múltiples sobre la conducta, que la respuesta está mediada a través de cambios en respuestas específicas, y que este acercamiento justifica la aplicación futura en estudios venideros de los mecanismos de fármacos antidepressivos y sus acciones terapéuticas (Katz y col., 1994).

Evidencia Farmacológica: Mecanismo de acción de fármacos antidepresivos

Tanto los tricíclicos (TACs) como los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRIs) pueden interferir en los procesos que ocurren en el botón terminal una vez que ha sido sintetizada la serotonina (5-HT). De acuerdo al esquema de la fig. 2, (1) los mecanismos de recaptura y almacenamiento pueden ser interferidos por la reserpina, (2) por la estimulación de autoreceptores somatodendríticos con 8-OH-DPAT (que actúa como agonista en los autoreceptores de la sinápsis serotoninérgica en el Sistema Nervioso Central (SNC) o con ácido lisérgico, por ejemplo, lo cual produce una baja en la tasa de activación de las neuronas serotoninérgicas, mientras que, (3) la activación del autoreceptor de la terminal presináptica reduce la liberación de la serotonina dentro de la hendidura sináptica. (4) la imipramina y la amitriptilina parecen ser inhibidores potentes que intervienen en los mecanismos de recaptura de la serotonina o bien, (5) la serotonina que se halla en la terminal presináptica puede ser degradada por la enzima MAO, por lo cual la iproniácida y la clorgilina que son efectivos inhibidores de la MAO, pueden modificar los niveles de la serotonina (Cooper y col., 1991).

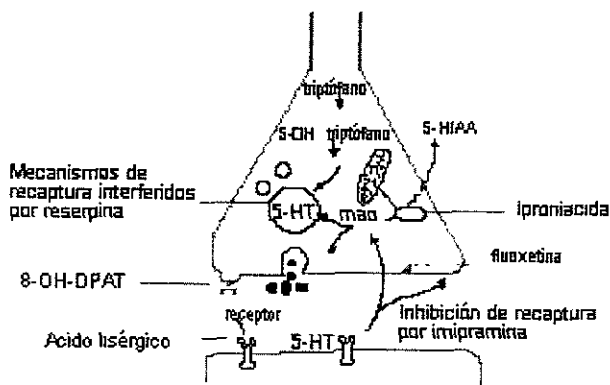


Fig. 2 Sinapsis serotoninérgica (adaptado de Kendal y col., 1991).

De acuerdo a su mecanismo de acción los inhibidores de la MAO se clasifican en: A) Fármacos no selectivos que inhiben por igual las isoenzimas A y B de monoamina oxidasa, como iproniácida, nialamida, fenelcina. B) Inhibidores selectivos de la MAO-A: pirlindol, clorgilina, brofaromida y C) Inhibidores selectivos de la MAO-B: pargilina, deprenilo.

Por otro lado, los inhibidores de este grupo no sólo tienen efectos a nivel de inhibición enzimática, sino también poseen efectos a nivel de la membrana. Por ejemplo: la feniprazina y la tranilcipromina bloquean la incorporación de catecolaminas a la terminal nerviosa adrenérgica. La iproniácida, otro fármaco de este grupo, no permite la incorporación de catecolaminas a las vesículas sinápticas (Velasco, 1994).

Los antidepresivos no solamente tienen que ver con la depresión sino también en la reducción de la frecuencia de pensamientos suicidas. Aunque todavía no es posible determinar con exactitud que

antidepresivos son más efectivos para reducir la periodicidad de ideas suicidas (puesto que no se cuenta con datos suficientes y si muchos hallazgos contradictorios), muchos de los resultados observados con SSRIs sustentan ésta hipótesis (Baldwin y col., 1991 en Moller, 1992). En casos raros, los antidepresivos, como otros medicamentos psicofarmacológicos (como las benzodiacepinas) pueden evocar comportamiento agresivo y autoagresivo (Moller, 1994). De hecho, la hipótesis de la monoamina, mencionada anteriormente, ha respaldado sus principios con investigaciones en las que se ha encontrado que la depresión con tendencias suicidas está relacionada con una disminución de niveles de el 5-HIAA (ácido 5- hidroxindoleacético) en el líquido cefalorraquídeo (CSF). Como se recordará, el 5-HIAA es un metabolito de la serotonina que se produce cuando la serotonina es destruida por la MAO. Una baja en el nivel de 5-HIAA indica que una cantidad menor de serotonina está siendo producida y liberada en el cerebro. En un estudio llevado a cabo con pacientes que intentaron suicidarse se encontró una baja muy significativa de niveles CSF de 5-HIAA en relación al grupo control (Träskmann y col., 1981, en Carlson, 1996). En otros estudios similares (Roy, y col., 1989, en Carlson, 1996) se ha demostrado una relación entre la depresión y un control genético del metabolismo o la liberación de la serotonina. Por otro lado, si tomamos en cuenta que la actividad de las neuronas serotoninérgicas parece inhibir la agresión (Carlson, 1994) y si el suicidio puede verse como una forma de autoagresión, entonces la disminución de niveles del 5-HIAA en el CSF pueden simplemente indicar un nivel más bajo en el control de los impulsos agresivos.

En relación al mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos tricíclicos se sabe que éstos antagonizan a diversos neurotransmisores y son mucho más potentes que las fenotiazinas como los anticolinérgicos en el SNC (Velasco, 1994). Los efectos de los antidepresivos tricíclicos, del mismo modo que las fenotiazinas, impiden la incorporación de las aminas biógenas (catecolaminas y serotonina) a la terminación nerviosa. Es decir, al cabo de una pocas horas de su administración se da 1) un bloqueo de la reincorporación de noradrenalina (principalmente), de serotonina y para algunos fármacos también de dopamina a la terminación nerviosa. 2) reducción de síntesis y recambio metabólico de noradrenalina y de serotonina 3) disminución de la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas y 4) bloqueo de receptores: histaminérgicos (H-1, H-2), muscarínicos, alfa-1 y alfa-2 y serotoninérgicos (5-HT₂).

Los SSRIs poseen una clase de efectos colaterales como dolor de cabeza, náusea y disfunción sexual. Las diferencias individuales en cuanto a efectos colaterales pueden distinguirse con la fluoxetina (nerviosismo, insomnio), con la sertralina (diarrea) y con la paroxetina (boca seca). Todos los SSRIs inhiben ciertas isoenzimas del citocroma P450 involucradas en el metabolismo de las drogas, tal como las TACs, y cada SSRI ha sido reportado que aumenta la concentración en el plasma de los TACs administrado concomitante (Andrews y col., 1994).

Como se mencionó en el capítulo anterior, con los antidepresivos no se observan sus efectos farmacológicos sino hasta varias semanas de iniciado el tratamiento. En pruebas de laboratorio con animales se ha observado que los SSRIs tienen poco efecto en los niveles sinápticos de serotonina; esto hace pensar en la existencia de uno o más mecanismos regulatorios que controlan la neurotransmisión serotoninérgica. En su artículo, Briley y Moret (1993) explican que el índice de activación de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo raquí dorsal está bajo el control de autoreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, la liberación de serotonina de las terminales nerviosas es controlado por los autoreceptores del tipo 5-HT_{1B} en los roedores y 5-HT_{1D} en otras especies, mientras que el control de la actividad del triptófano hidroxilasa, la enzima principal en la síntesis de la serotonina, es muy complejo ya que involucra al receptor tipo 5-HT_{1A} y posiblemente otros receptores como 5-HT_{1B} / 1D. Durante una administración prolongada con SSRIs, estos tres sistemas de retroalimentación llegaron a desensibilizarse y sus efectos regulatorios en la

neurotransmisión serotoninérgica se debilitaron, ello permitió que los niveles sinápticos de serotonina se elevaran junto con un aumento de estimulación de uno o más receptores 5-HT post sinápticos. Esto explica el porque la actividad de los SSRIs requiere de una administración prolongada antes de mostrar sus efectos completos en términos de niveles serotoninérgicos sinápticos. Los SSRIs comparten un mecanismo común con los tricíclicos y los inhibidores de la monoamina oxidasa ya que éstos también muestran sus efectos a largo plazo. Los tres tienen que ver con una regulación común adaptativa de la neurotransmisión noradrenérgica, de serotonina y glutamato, sugiriendo así una posible unificación de mecanismos de acción subyacente en sus efectos antidepressivos (Kilts, 1994).

Inhibidores de recaptura (fluoxetina y fluvoxamina)

Cuando se descubrió que las drogas antidepressivas alteraban la función de las neuronas serotoninérgicas en el cerebro, este hallazgo provocó un impacto en el estudio de la depresión así como en el desarrollo de nuevos modelos en el tratamiento de antidepressivos. Las drogas antidepressivas son importantes por su valor clínico y porque han permitido la expansión de herramientas nuevas para ser utilizados en estudios de la fisiopatología en la depresión. La meta principal en el desarrollo de drogas antidepressivas ha sido la de encontrar fármacos con mayores efectos selectivos en las células nerviosas (Asberg y Martensson, 1993).

La fluvoxamina es un inhibidor de recaptura selectivo de serotonina y ha sido ampliamente utilizado en la depresión. La relación entre la concentración de fluvoxamina en el plasma y las respuestas clínicas no ha sido definida claramente. Las propiedades farmacogénicas de la fluvoxamina están sustancialmente inalteradas en el anciano, mientras que concentraciones mayores de la droga en el plasma (en relación a la dosis) son observadas en pacientes con cirrosis alcohólica en el hígado. La fluvoxamina inhibe la oxidación de la droga metabolizando enzimas y, por lo tanto, causa un número de interacciones con drogas clínicamente significativas. Las drogas cuya eliminación metabólica es deteriorada por la fluvoxamina incluyen a los antidepressivos tricíclicos: alprazolam, bromazepam, diazepam, teofilina, fenazona (antipirina), propranolol, warfarin (Perucca y col., 1994). A través de estudios clínicos se ha reportado que la fluvoxamina mantiene su efectividad por más de un año, sin embargo, se tienen datos limitados sobre su efectividad a largo plazo. En la mayoría de los estudios de fluvoxamina se reporta un efecto temprano favorable en ideas suicidas y/o ansiedad o quejas somáticas comparados con la imipramina, el dotiepin y la maprotilina (Wilde y col., 1993).

Se han observado resultados satisfactorios obtenidos en un gran número de estudios utilizando la fluvoxamina en tratamientos como el desorden obsesivo-compulsivo (Marek y col., 1992; Apter y col., 1994), en el tratamiento de la depresión mayor y en el trastorno de pánico (Marek y col., 1992). La fluvoxamina parece ser benéfica particularmente en pacientes que son suicidas potenciales con depresión severa; en aquellos con una personalidad subyacente compulsiva o con desórdenes cardiovasculares; en pacientes con ansiedad o con agitación coexistente y en pacientes de edad avanzada (Wilde y col., 1993). Este medicamento permite a los investigadores continuar los estudios del papel que desempeña el sistema serotoninérgico y sus receptores en la etiología de estas enfermedades (Apter y col., 1994).

En una revisión masiva con 34,587 pacientes predominantemente depresivos en 66 estudios llevados a cabo en diferentes partes del mundo, se investigó el uso de la fluvoxamina. Cabe mencionar que estos estudios fueron ensayos no controlados pero que representan el uso de fluvoxamina por psiquiatras y médicos generales en condiciones habituales. De los sujetos que utilizaban fluvoxamina aproximadamente el 70% fueron mujeres y un 44% fluctuaban entre los 31

y 51 años. La dosis diaria en promedio fue de 10mg. Los efectos colaterales presentados fueron parecidos a los vistos con otros inhibidores de recaptura selectiva de serotonina, siendo la náusea el único síntoma común, con una tasa de incidencia del 16%. Aproximadamente el 2% de sujetos que tomaban fluvoxamina reportaron al menos efectos adversos (por criterio de la FDA). El índice total de suicidios fue menor (0.7%) No hubo casos del síndrome de sangrado con zimelidina, o del síndrome Guillain. En general, se encontró que la fluvoxamina es segura y bien tolerada, sugiriendo así, una alternativa favorable en el tratamiento de la depresión (Wagner y col., 1994).

Hace cuatro años se introdujo la fluoxetina en las clínicas de Australia y hace dos la moclobemida. Parecen no tener mayores complicaciones o efectos adversos asociados con los antidepresivos recientes en el mercado. Mientras que estos medicamentos comparten claramente sus propios efectos colaterales similares y específicos, estos problemas son menos frecuentes y severos que aquellos experimentados con los TACs. Tienen menores efectos cardíacos y menor toxicidad en sobredosis que los TACs. Debe tomarse en cuenta que la mayor efectividad de los TACs ha sido en la depresión melancólica (Mitchell y col., 1994).

Se han llevado a cabo múltiples estudios que buscan comparar los nuevos inhibidores de recaptura de serotonina entre sí con el objetivo de brindar a los pacientes mejores resultados en el tratamiento de la depresión. Uno de estos estudios fue el realizado en varios centros clínicos por Aguglia y col., (1993) durante ocho semanas se evaluó la eficacia y seguridad de la sertralina contra la fluoxetina en el tratamiento de depresión mayor (DSM-III-R). Se manejaron 108 pacientes externos, de 9 centros italianos admitidos a este estudio, de quienes 88 fueron evaluables (administrando a 48 pacientes sertralina y administrando fluoxetina a 40 pacientes). La dosis diaria final fue 72 mg para sertralina y 28 mg para fluoxetina. Ambos grupos mostraron una mejoría estadísticamente significativa respecto a la línea base a una semana, y esto fue mantenido hasta el final del tratamiento. Se utilizaron las siguientes medidas: la escala de depresión y ansiedad de Hamilton, la escala de depresión Montgomery-Asberg (MADRS), la escala de Impresiones clínica global (CGI), la autoescala de ansiedad Zung y el cuestionario de evaluación Leeds-Sleep. Aunque hubo una ventaja numérica para la sertralina en varias medidas de eficacia, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento. La incidencia de eventos adversos fue similar para ambos tratamientos, un 40.4% para el grupo de sertralina y un 33.3% para el grupo de fluoxetina. Además para el grupo de fluoxetina, no se dio una incidencia mayor de agitación y ansiedad en comparación del grupo sertralina. Dado que solamente el 9.6% de pacientes tratados con sertralina descontinuaron el tratamiento debido a una falla en la terapia, se consideró que la sertralina es mejor tolerada que la fluoxetina ya que el grupo de los pacientes tratados con fluoxetina tuvieron un 19.6% de deserción. En contraste, el 13.5% de pacientes tratados con sertralina descontinuaron prematuramente el medicamento debido a una mejoría clínica comparado con un 19.7% de pacientes tratados con fluoxetina.

En otro estudio realizado durante seis semanas por Anseau y col., (1994) se comparó la eficacia y tolerancia del milnacipram, antidepresivo de la segunda generación que inhibe la recaptura tanto de la serotonina como de la noradrenalina, con la fluoxetina dentro de dos grupos paralelos, contando el primero con 97 y el segundo con 93 pacientes depresivos externos. Cada dos semanas se llevaba a cabo una evaluación utilizando la escala MADRS, la escala de depresión Hamilton, y la escala de CGI; así como una revisión de la lista de síntomas y efectos colaterales. Los resultados mostraron una superioridad significativa de la fluoxetina sobre milnacipram en casi todos los instrumentos de medida utilizados. En escalas análogas visuales evaluando el diseño clínico de los componentes, se encontró que la fluoxetina exhibía más actividad psicoestimulante que el milnacipram La tolerancia entre los dos antidepresivos fue similar, con la excepción de los síntomas de mareo, los cuales fueron reportados más frecuentemente con milnacipram.

Estas diferencias en la eficacia, favoreciendo a la fluoxetina, podrían resultar de una selección de la dosis más baja de milnacipram que la dosis óptima terapéutica para este tipo de pacientes psiquiátricos o a la administración de el compuesto en tomas simples diariamente, ya que el milnacipram posee una eliminación en el plasma de vida media de solamente 7 hrs. (Anseau y col., 1994).

A través de ciertas investigaciones con trazodona y fluoxetina, se ha visto que ambas están relacionadas con los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. Por un lado, aunque la trazodona es una droga antidepresiva atípica que es comúnmente referida como un inhibidor de recaptura de serotonina, su efecto farmacológico más potente parece ser su acción antagonista para los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}; esto es en contraste a la fluoxetina, para la cual la inhibición de recaptura de 5-HT es la acción farmacológica más potente. Los efectos de la trazodona y fluoxetina en varias pruebas de cernimiento para drogas antidepresivas son mediadas, respectivamente, por la acción antagonistas para los receptores 5-HT₂ e inhibidor de la recaptura de 5-HT. Mientras que la fluoxetina es un agente efectivo en el tratamiento de la depresión mayor, en el trastorno de obsesivo-compulsivo y en el trastorno de pánico, la trazodona no parece ser efectiva en los dos últimos trastornos. Por otro lado, los efectos colaterales de trazodona y fluoxetina difieren en los humanos respecto a sus efectos en el sueño y peso. Tomando juntos ambos medicamentos, los datos clínicos y preclínicos sugieren que la trazodona actúa como antidepresivo vía acción antagonista para los receptores 5-HT₂, mientras que fluoxetina parece actuar como un antidepresivo vía inhibición de recaptura de la 5-HT (Marek y col., 1992).

Los estudios de Tignol y col. (1993) confirman que tanto la fluoxetina como la paroxetina resultan ser buenos medicamentos en el tratamiento de enfermedades depresivas. Estos investigadores reportaron resultados de su estudio de seis semanas en el que se comparó la paroxetina y la fluoxetina en el tratamiento de depresión mayor. En dicho estudio se manejó un total de 178 pacientes con una edad fluctuante entre los 18 y 65 años y calificados con trastorno depresivo mayor de acuerdo al criterio DSMR-III-R. En forma aleatoria se les dio a los sujetos, fuera fluoxetina o paroxetina una dosis de 20 mg. Los resultados indicaron una marcada respuesta antidepresiva y una buena tolerabilidad en ambas drogas.

Se ha investigado la posibilidad de que los antidepresivos con acción selectiva en la recaptura de serotonina puedan ser efectivos en la prevención de la recurrencia de depresión breve. Tal es el caso del estudio llevado a cabo por Montgomery y col., (1994). De acuerdo al criterio del DSM-III-R, los sujetos estudiados (107) cubrían los requisitos para ser diagnosticados con depresiones breves recurrentes, no obstante, los episodios son mucho más breves que las dos semanas de duración requeridas por el DSM-III-R. La importancia clínica de este desorden ha sido observada en estudios profilácticos de conductas suicidas. En un grupo de pacientes con dos o más episodios de conducta suicida, hubo 18 intentos dentro del grupo de pacientes tratados con fluoxetina (54) y el mismo número dentro del grupo de los pacientes tratados con placebo (53). Se observó que la fluoxetina ni bajó ni aumentó el índice de atentados en comparación con el placebo, y por lo tanto, no se obtuvo evidencia que sustente la hipótesis del papel que juega la droga ya sea en la provocación o prevención de conductas suicidas. Por otro lado, si se tienen evidencias de que la fluoxetina es efectiva en el tratamiento de depresión mayor recurrente; estos resultados pueden indicar que la depresión breve recurrente tiene una farmacología diferente.

Agonistas 5-HT_{1A} (buspirona, gepirona, ipsapirona)

El antidepresivo gepirona es un agonista parcial 5-HT_{1A} emparentado a la buspirona, que parece ser prometedor en el tratamiento de depresión atípica y puede ser de valor heurístico debido a su relativa acción específica en el sistema serotoninérgico. Las azapironas son de particular interés debido a que sus acciones selectivas en el sistema serotoninérgico pueden posiblemente ser probadas farmacológicamente y resultar agentes selectivos potencialmente terapéuticos. McGrath y col., (1994) llevaron a cabo un ensayo controlado para evaluar la eficacia de la gepirona en el tratamiento de depresión atípica. En esta investigación participaron 60 pacientes externos con depresión atípica de acuerdo al criterio Columbia enrolados en un ensayo doble ciego y al azar. También se utilizó un grupo con placebo y otro grupo control. Durante las ocho semanas de ensayo clínico, el horario de la dosis fue arreglado en forma flexible, con cápsulas de 10 mg dadas tres veces al día, con dosis mayores de 120mg al día. La tasa de respuesta a ocho semanas analizado fue de 62% (18 de 29 pacientes) para el grupo de gepirona y de 20% (6 de 30 pacientes) para el placebo. Se observaron diferencias robustas y concisas a través de todos los índices de las escalas después del tratamiento. El efecto de la gepirona fue consistente a través de niveles de variables concomitantes, incluyendo la duración del episodio y la presencia de distimia o pánico.

Capítulo V

Serotonina y Ansiedad

Hipótesis de la participación de la serotonina en la ansiedad

Las evidencias anatómicas, neuroquímicas, electrofisiológicas y de respuesta sobre el papel relevante que tiene la serotonina en la modulación de la ansiedad y en la acción anti-ansiógena (Eison y Eison, 1994), sustentan la hipótesis que sugiere que un desorden en la neurotransmisión en el sistema serotoninérgico puede representar un denominador común en la fisiopatología de varias enfermedades como los trastornos de ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, el comportamiento impulsivo agresivo, el síndrome crónico de pánico, etc. (Benkert y col., 1993). Con el descubrimiento de los agonistas y los antagonistas selectivos y sus acciones a través de los diferentes subtipos de receptores de la serotonina para producir efectos terapéuticos ansiolíticos en los humanos, se ha ampliado el estudio de la serotonina en los mecanismos de la ansiedad (Eison y Eison, 1994).

Evidencia Neuroanatómica

Los sistemas de norepinefrina (NE), de dopamina (DA) y de serotonina (5-HT) han sido relacionados con el desarrollo de la ansiedad y el estrés. Existen varios estudios que implican el hipotálamo dorsomedial (DMH) de las ratas en la regulación de las respuestas fisiológicas y conductuales que son asociadas con el miedo y la ansiedad. Shekhar y col., (1994) realizaron un estudio en el que se midió el nivel de NE, de DA y de 5-HT en el DMH. Los resultados obtenidos indican que las ratas sometidas a la prueba de potenciación de la respuesta de orientación mostraron niveles significativamente mayores de NE y de DA; no así las ratas expuestas a las descargas eléctricas o al sobrecogimiento acústico en comparación al grupo control. Por el contrario, a las ratas sometidas a las descargas tuvieron una elevación significativa del nivel de 5-HT en el DMH.

Además del eje hipotálamo hipófisis, el sistema inmunológico ha sido considerado como otro de los sistemas biológicos relacionados con el estrés y la ansiedad. También se han utilizado las mediciones de los niveles del factor liberador corticotrofina (CFR) del sistema porta-hipotálamo-hipófisis como indicador de estrés emocional en las ovejas (como el aislamiento, la competencia, la exposición a los ladridos de perro, etc.) asociados con un incremento marcado en los niveles del CFR. Lo que ha permitido el estudio de mecanismos de acción de fármacos ansiolíticos que modifican respuestas biológicas relacionadas con la ansiedad (Hamon, 1994).

A pesar de que la 5-HT está clasificada dentro de la neurobiología como el mayor neurotransmisor relacionado con los comportamientos de la ansiedad, a través de varios estudios se han obtenido resultados negativos que muestran la existencia de una relación estricta entre la liberación de 5-HT en el hipocampo de las ratas y su comportamiento de ansiedad manipulada. Quizá la ansiedad crónica podría estar asociada con los cambios específicos en la actividad del sistema serotoninérgico (Hamon, 1994).

Hallazgos como los de Iny y col., (1994) sugieren que existe un enlace entre la depresión, la ansiedad y el estrés, y que los desórdenes en el funcionamiento neuroquímico pueden estar asociados con una sintomatología específica independiente del diagnóstico psiquiátrico. Al medirse la densidad (Bmax) en los sitios de recaptura marcados con [3H]imipramina y con

[3H]paroxetina en el plasma de once pacientes con depresión mayor, de nueve con distimia, de dieciocho con ansiedad generalizada, de diez con el desorden de pánico y trece del grupo control, se observó que la capacidad de los ligandos para la [3H]imipramina (B_{max}) era menor en todos los pacientes y que los ligandos para la [3H]paroxetina se reducían en los pacientes con trastorno de ansiedad, mientras que en la depresión y en la ansiedad la disminución no fue significativa. No se observó diferencia en la afinidad (K_d) en ninguno de los radioligandos.

Tomando como punto de partida que sí existe un déficit en la neurotransmisión de la serotonina en al menos alguna forma de depresión, Jacobs y col., (1995) suponen que los actos motores repetitivos pueden ayudar a incrementar la actividad neuronal de la 5-HT. Se tiene la idea de que los pacientes con el trastorno obsesivo-compulsivo procuran sus comportamientos compulsivos como un autotratamiento fisiológico para aumentar la actividad de la 5-HT en sus cerebros obteniendo así una sensación gratificante. Cuando estos pacientes son sometidos a un tratamiento con inhibidores de recaptura de serotonina se observa una liberación de dichos síntomas. Es decir, se cree que los pacientes reactivan el sistema serotoninérgico en sus cerebros de una manera fisiológica de modo que obtengan algún beneficio o efecto gratificante. El hecho de darles un tratamiento con drogas para bloquear la recaptura de la 5-HT en la neurona presináptica permite satisfacer el mismo punto final neuroquímico, y abandonar sus comportamientos socialmente inaceptables y nocivos.

Evidencia clínica (efectos terapéuticos de agentes farmacológicos)

En los últimos diez años se ha mostrado que muchas drogas antidepresivas son efectivas no sólo en el tratamiento de la depresión sino también en otros trastornos psiquiátricos. Esto es, en trastornos como los ataques de pánico, en los síntomas compulsivo-obsesivo, en el desorden de tensión premenstrual, etc. (Eriksson, 1994).

Evidencias encontradas en diferentes estudios sugieren que el desorden obsesivo-compulsivo puede estar asociado con una desregulación en la neurotransmisión de la serotonina y de la dopamina. Zohar e Insel (1987 en Leonard, 1994) sugieren que los síntomas de este desorden son debidos a una supersensibilidad de los receptores 5-HT₁, y que los inhibidores de recaptura como la clomipramina, la fluoxetina y el antagonista metergolina deben su eficacia a la habilidad para reducir la actividad de esos receptores.

A partir de los resultados positivos obtenidos con la clomipramina se han realizado nuevas investigaciones con otros inhibidores tales como la sertralina, la bupirona y la trazodona. Los hallazgos de numerosos ensayos clínicos sugieren que las drogas que inhiben la recaptura de serotonina o afectan la transmisión serotoninérgica en otras formas, son benéficas en el tratamiento del desorden obsesivo-compulsivo. Estas drogas pueden ser más efectivas para los pensamientos obsesivos que para los rituales compulsivos. Así pues, una farmacoterapia efectiva puede debilitar los síntomas compulsivos y mejorar la calidad de vida del paciente (Jackn y col., 1994).

En cuanto a estudios realizados con fluvoxamina en pacientes con desorden obsesivo-compulsivo, se encuentra el realizado por Apter y col., (1994) quienes llevaron a cabo un estudio durante ocho semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de fluvoxamina en veinte adolescentes de 13 a 18 años, algunos diagnosticados con el trastorno de depresión mayor y otros con el desorden obsesivo-compulsivo. Encontraron que la fluvoxamina es especialmente efectiva en los pacientes con el desorden obsesivo-compulsivo, dado que se observó que el promedio de puntuación bajó significativamente (según la escala obsesivo-compulsivo de Yale-Brown). Esta evidencia sugiere

que en adolescentes la fluvoxamina en tratamientos cortos es efectiva en el desorden obsesivo-compulsivo y en un espectro de los síntomas afectivos.

Otro estudio comparativo que obtuvo resultados benéficos de la fluvoxamina en el tratamiento del desorden obsesivo-compulsivo es el estudio de McDougle, (1993). Aunque los dos grupos estaban conformados con pacientes diagnosticados con este desorden, el primer grupo también padecía de un tic crónico mientras que el segundo grupo estaba libre de los tics. Ambos grupos estuvieron bajo el tratamiento con fluvoxamina con dosis iguales. Los dos grupos mostraron una reducción estadísticamente significativa de los síntomas obsesivo-compulsivo, de ansiedad y de depresión con el tratamiento de fluvoxamina, no obstante, la frecuencia y magnitud de la respuesta obtenida de los síntomas obsesivo-compulsivo fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. Clínicamente se notó una mejoría en los síntomas obsesivo-compulsivos de los pacientes con tics (21%) en comparación del grupo de los pacientes sin tics (52%). Lo que es más, la puntuación en los síntomas obsesivo-compulsivo tuvo una reducción del 17% en pacientes con tics y del 32% en pacientes sin tics (de acuerdo a la escala obsesivo-compulsivo de Yale-Brown). Se concluye entonces que la fluvoxamina puede ser menos eficaz en el mejoramiento de los síntomas obsesivo-compulsivo en pacientes con tics que en pacientes sin tics. Los datos de respuesta del tratamiento sustentan la hipótesis de que los pacientes obsesivo-compulsivos con desorden tic crónico pueden ser un subtipo clínicamente significativo.

A pesar de que la fluvoxamina parece ser efectiva en disminuir los síntomas de depresión y bulimia, su impacto sobre síntomas impulsivos, suicidas y anoréxicos es menos clara. Los pacientes con el desorden obsesivo-compulsivo han sufrido ciertos efectos colaterales como dermatitis, hiperactividad, excitación, ansiedad y tremor (Apter y col., 1994).

La fluvoxamina también ha sido estudiada en pacientes con el desorden de pánico. Hoehn (1993) llevó a cabo un estudio doble ciego con cincuenta pacientes diagnosticados con el desorden de pánico utilizando para un grupo fluvoxamina y para otro grupo placebo durante ocho semanas. En el grupo de fluvoxamina, tres semanas después de haber iniciado el tratamiento, se observó una disminución significativa en la frecuencia de los ataques de pánico, así como en los Índices de ansiedad y de depresión de acuerdo a las escalas de medición (la escala de depresión Montgomery-Asberg y la escala de ansiedad clínica). Al final del estudio, aquellos pacientes bajo el tratamiento con fluvoxamina dejaron de sufrir ataques de pánico. Estos resultados indican que: 1. La administración de fluvoxamina, en comparación al placebo, reduce en forma significativa el número de ataques de pánico. 2. La severidad de los ataques de pánico no es afectada por la fluvoxamina. 3. El efecto de la fluvoxamina en la ansiedad y el estado depresivo se distingue del placebo solamente después de seis semanas de tratamiento, después del cual, los pacientes tratados con placebo no mostraron mejoría ni agravamiento de los síntomas. 4. La participación en el estudio con el fármaco, adicional a la psicoterapia, conduce a una mejoría significativa en todos los pacientes.

En cuanto a la fobia social, un número de agentes farmacológicos han sido estudiados en el tratamiento de este desorden, incluyendo los inhibidores monoamina oxidasa, los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, los tricíclicos y las benzodiazepinas. Se han archivado resultados prometedores con agentes farmacológicos, sin embargo, se requiere de más ensayos controlados (Liebowitz, 1993).

Evidencia farmacológica: mecanismo de acción de fármacos ansiolíticos

Actualmente la investigación farmacológica está enfocada en la búsqueda de drogas ansiolíticas eficaces en el tratamiento de los desórdenes de ansiedad. De acuerdo a la investigación farma-

proyectos (clase ansiolítica), se reconoce la siguiente clasificación: A) Los fármacos que interactúan con el complejo receptor GABA-A, el cual incluye medicamentos parecidos a las benzodiazepinas (BDZ) -que reúne a los agonistas parciales BDZ (beta-carbolinas)- y los fármacos que interactúan con el complejo GABA-A por medio de un mecanismo todavía no identificado (15 componentes). B) Los fármacos que actúan como CCK-B antagonistas (5 compuestos). C) Las drogas que interactúan con la función serotoninérgica (30 compuestos) subdivididos en:

(i) los agonistas del receptor 5-HT_{1A}, (ii) los antagonistas para el receptor 5-HT₂ y (iii) y los antagonistas para el receptor 5-HT₃. (D) Drogas con otros mecanismos (22 compuestos). A pesar de que todavía no se ha logrado una identificación de los mecanismos comunes a través de los cuales los fármacos seleccionados bajo desarrollo ejecutan sus efectos ansiolíticos, parece ser que diferentes mecanismos biológicos están involucrados específicamente en los diferentes trastornos de ansiedad (Mosconi y col. 1993).

De acuerdo a investigaciones electrofisiológicas y neuroquímicas se ha observado que las benzodiazepinas y las azapironas reducen la activación y la liberación de la serotonina en el cerebro (Eison y Eison, 1994). Las azapironas tienen la habilidad de interactuar diferencialmente con los receptores 5-HT_{1A}; es decir, son considerados como agonistas parciales para los receptores 5-HT_{1A} a nivel presináptico y como antagonistas parciales a nivel postsináptico (Dourish, 1987 en Leonard, 1994). La buspirona, la gepirona y la ipsapirona producen un metabolito común conocido como piperazina o 1-PP que contribuye a la actividad ansiolítica (Leonard, 1994).

Con los métodos utilizados en evaluaciones *in vivo* de drogas; en las pruebas preclínicas con animales; en los procedimientos que permiten evaluar la actividad potencial ansiolítica, así como en los mecanismos asociados a los cambios adaptativos ocurridos durante la administración de drogas a largo plazo, han permitido re-evaluar en forma más cuidadosa el papel que juega la serotonina con la ansiedad en varias áreas tradicionales de la investigación. La proliferación de varios procedimientos en el estudio de los efectos ansiolíticos de los fármacos del receptor de la 5-HT no siempre ha sido acompañado de una validación sistemática a nivel farmacológico ni por una respuesta conductual consistente. Actualmente esta área de investigación está caracterizada por numerosos hallazgos inconsistentes (Barrett y Vanover, 1993).

Con las evidencias obtenidas a través de diferentes modelos de ansiedad se ha desarrollado la hipótesis clásica que sugiere que una reducción en la función serotoninérgica es ansiolítica mientras que un incremento en la función de ésta es ansiogénica y puede ser observada de manera más consistente en los modelos de inhibición conductual donde un estímulo inhibe una respuesta de acercamiento (los modelos de conflicto). Sin embargo, los efectos del fármaco son frecuentes, especialmente donde el estímulo aversivo evoca una respuesta activa. Por lo general el efecto de ambos tipos de drogas es igual en el laberinto elevado. Los modelos de ansiedad pueden detectar los sitios múltiples, así como si el fármaco tiene diversos mecanismos de acción, lo que puede indicar la existencia de mecanismos neurológicos múltiples de ansiedad en el cerebro. Sin embargo, no todos los efectos del fármaco en modelos de ansiedad están necesariamente relacionados a la ansiedad por sí misma. Es posible que los factores cognitivos pueden afectar la evaluación de los estímulos y la inhibición de respuesta por un estímulo aversivo puede ser un caso especial del papel amplio que tiene la serotonina en el control conductual (Handley y col., 1994).

Según el estudio realizado por Myers y col. (1994) se cree que un aumento en la transmisión serotoninérgica puede activar el afecto elevado en cierto tipo de individuos más vulnerables en la ansiedad y en la psicosis, mientras que otros pacientes con enfermedades psiquiátricas similares

no se ven afectados. En dicho estudio se probó la fenfluramina en veinte pacientes psiquiátricos. Seis pacientes (30%) reportaron espontáneamente reacciones psicopatológicas que incluyeron: un incremento de ansiedad / agitación, síntomas psicóticos, ilusiones, afecto elevado y anergia.

Se han llevado a cabo estudios como el de Hetem y col., (1993) sobre el papel de la serotonina (5-HT) en la ansiedad con 28 voluntarios saludables. En este estudio doble ciego, los sujetos recibieron d-fenfluramina (30 mg) o placebo y fueron sometidos a una prueba simulada de hablar en público (hablar ante una cámara de video). La prueba provocaba un incremento significativo en la ansiedad (de acuerdo a la escala de tono de Norris), así como un aumento en la presión sanguínea sistólica y en la frecuencia cardíaca. El fármaco disminuyó el factor de ansiedad sin observarse sedación física o mental. No se observó un cambio significativo en las medidas fisiológicas por la d-fenfluramina. La evidencia reportada muestra que la d-fenfluramina libera la 5-HT de las terminales del nervio y bloquea la recaptura de la 5-HT, estimulando indirectamente los receptores postsinápticos. En otras palabras, estos resultados indican que la 5-HT inhibe el substrato neural.

Agonistas para el receptor 5-HT_{1A}

El grupo de azapironas (como la buspirona, la gepirona, la ipsapirona, la flesinoxan) representa una clase nueva de agentes que posee alta afinidad para los receptores 5-HT_{1A} (como agonistas parciales); además es activa en modelos animales ansiolíticos así como en la clínica (Eison y Eison, 1994).

La buspirona ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de la ansiedad (Barrett, 1993). A pesar de que este compuesto no está relacionado a las benzodiazepinas, produce un efecto ansiolítico similar. Por otro lado, parece poco factible una disminución de la actividad psicomotora o cognitiva en los pacientes. Los ensayos clínicos con buspirona sugieren que este fármaco es efectivo en el tratamiento para aliviar los síntomas de ansiedad, especialmente importante en pacientes que requieren permanecer alerta durante el día (Faludi, 1994).

A pesar de que la buspirona -inhibidor selectivo para el receptor 5-HT_{1A} - es eficaz para aminorar los síntomas que presenta este desorden (Pato y col., 1989 en Leonard, 1994) todavía no se ha aclarado cuál de los receptores 5-HT₁ está involucrado de manera específica en el desorden obsesivo-compulsivo, ya que a través de estudios de neuroimagenología de pacientes con este trastorno, se ha observado que el estriado es la región cerebral mayormente dañada, y esta región contiene el mayor número de receptores tipo 5-HT_{1D} y 5-HT₂.

Otro agonista parcial para el receptor 5-HT_{1A} es la ipsapirona que parece ser prometedora en el tratamiento farmacológico de la ansiedad. El estudio llevado a cabo por Boyer y col., (1993) quienes trabajaron con 249 pacientes externos de diecinueve centros clínicos, obtuvo resultados que muestran una superioridad significativamente mayor en cuanto a la eficacia de la ipsapirona y el diazepam en comparación al placebo en la reducción de los síntomas de ansiedad. Aunque el estudio doble ciego tuvo una duración de cuatro semanas, no se observó una respuesta significativa de ipsapirona sino hasta dos semanas después de haber iniciado el tratamiento, mientras que el diazepam tuvo un establecimiento más rápido. La dosis adecuada para la ipsapirona fue de 5 mg t.i.d. ya que se observó que al aumentar la cantidad de la dosis (10 mg) se presentaron efectos colaterales. Algunos pacientes del grupo de ipsapirona reportaron síntomas negativos como astenia, náusea, mareo y sudoración. El efecto colateral más común con el diazepam fue la sedación.

En algunas investigaciones de laboratorio con roedores, también se ha buscado generar la ansiedad sin el uso de fármacos. Tal es el caso de Mainnette y col., (1993) quienes observaron a un grupo de ratas aisladas por periodos que variaban de una a dos semanas; particularmente observaban la actividad exploratoria de estos animales en el laberinto elevado. Las ratas aisladas durante dos horas mostraron una reducción significativa tanto en el número de entradas como en el tiempo que pasaban en las secciones abiertas del laberinto en comparación al grupo control. Este efecto no fue correlacionado con el decremento del número total de entradas producidas por el aislamiento. Se observó que con un tratamiento agudo con midazolam o una resocialización por un periodo de 24 hrs era suficiente para eliminar las respuestas producidas por el aislamiento de 2 hrs en el laberinto. También se observó que un tratamiento crónico, no así un tratamiento agudo, con gepirona -agonista para el receptor 5-HT_{1A} - se inhibieron los efectos ansiogénicos observados por un periodo de dos semanas de aislamiento. La reducción de la aversión lograda a través de la resocialización puede deberse a una recuperación en la actividad 5-HT deprimida por el aislamiento de una manera mucho más rápida que la observada con una administración crónica de gepirona.

En diversos estudios realizados con ratas u otros mamíferos no humanos se han hallado resultados inefectivos o inconsistentes sobre la eficacia de drogas ansiolíticas 5-HT_{1A} en las pruebas de tipo de procedimientos de castigo tradicional o de procedimientos de conflicto. Sin embargo, Barrett y col., (1994) han descubierto que las palomas bajo el procedimiento de castigo resultan ser una especie de animales útiles para el análisis de drogas tradicionalmente conocidas como ansiolíticas que actúan a través de los receptores 5-HT_{1A}, así como para analizar los fármacos antidepresivos recientes. En otros estudios recientes con palomas, se ha observado que es posible establecer a un antidepresivo como la imipramina como un estímulo discriminativo y así utilizar este procedimiento para evaluar las bases neurofarmacológicas del comportamiento y, presumiblemente, de acciones terapéuticas de estos medicamentos. A través de un procedimiento de discriminación de droga ha sido posible examinar un número de compuestos selectivos que sustituyan a la imipramina; de este modo se clarifican los substratos específicos para la actividad antidepresiva de éste y de los fármacos relacionados.

Agonistas 5-HT₂ o 5-HT_{2C}

A pesar de que parece ser necesaria una administración crónica de los fármacos 5-HT_{1A} en la actividad clínica antidepresiva y ansiolítica, el efecto neurofarmacológico más notable en los animales parece ocurrir en los receptores 5-HT₂ y tal vez en los receptores 5-HT₃ en los cuales hay una disminución en su regulación (Barrett y Vanover, 1993).

Datos preclínicos sobre los efectos de los antagonistas potenciales del receptor 5-HT₂, se han obtenido resultados contradictorios. En diferentes modelos animales utilizados se ha observado que el ritanserín parece tener efectos ansiolíticos ó ansiogénicos, no obstante, el ritanserín ha mostrado únicamente efectos ansiolíticos en humanos (Leonard, 1994) y en estudios llevados a cabo en el laberinto elevado (Eison y Eison, 1994).

Como se mencionó anteriormente la fluoxetina es un agente efectivo para el tratamiento de la depresión mayor, el desorden obsesivo-compulsivo y el desorden de pánico; la trazodona también es efectiva en el tratamiento de la depresión mayor, no así en el tratamiento del desorden obsesivo-compulsivo ni en el desorden de pánico (Marek y col., 1992).

Las evidencias experimentales sugieren que los receptores 5-HT₂ también están implicados en el desorden de ataques de pánico (Eison y Eison, 1994). Se ha observado que al administrar el agonista mCPP (m-clorofenilpiperazina) para el receptor 5-HT se propicia la ansiedad y en algunos

sujetos ataques de pánico. Se cree que las respuestas ansiogénicas producidas por este compuesto son mediadas por el receptor 5-HT₂ (Kennet y col., 1995).

Antagonistas para el receptor 5-HT₃

La mayoría de los estudios preclínicos han utilizado el antagonista selectivo odansetron (GR38032F). Jones y col., (1988 en Eison y Eison, 1994) estudiaron la actividad potencial ansiolítica en cinco modelos animales. Tanto en la prueba de interacción social con la rata como en la prueba de exploración luz/oscuridad con el ratón, el odansetron mostró una actividad ansiolítica sin observarse disminución motora; por otro lado, el odansetron no mostró en las ratas actividad ansiolítica alguna en la prueba de conflicto (escuchar un fuerte ruido mientras bebían agua). Costall y Naylor, (1991) también efectuaron un estudio con ondansetron y tropisetron. En la prueba de interacción social la respuesta se incrementaba si se aplicaba una dosis baja pero no se observaba modificación alguna con dosis alta de estos componentes. Resultados similares fueron obtenidos con la prueba de exploración luz/oscuridad con el ratón. Esto sugiere que la acción ansiolítica de odansetron y tropisetron en dosis bajas se debe a que estos fármacos bloquean a los receptores 5-HT₃.

Capítulo VI

Discusión

Si fuera posible hablar de "la anatomía de la emoción" se incluirían mecanismos neuronales de la amígdala y de varias regiones del cerebro (eg, el tálamo, el hipotálamo y la corteza) como algunas de las estructuras que participan en la conducta emocional. El núcleo lateral de la amígdala recibe información sensorial de muchas regiones del cerebro (como la corteza sensorial primaria, el tálamo, etc.) y transmite esa señal al núcleo basal y al núcleo central de la amígdala. El núcleo central está conectado al tallo cerebral e inicia los cambios fisiológicos necesarios de acuerdo al estímulo percibido.

Gracias a las nuevas técnicas de imagenología *in vivo* como la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT) y las recientes técnicas para evaluar los efectos *in vivo* de drogas antidepresivas (Kilts, 1994), es posible buscar un enfoque neuroanatómico funcional de los neurocircuitos involucrados de algunos de los trastornos emocionales (como en el padecimiento de depresión mayor). Por ejemplo, recientemente se llevó a cabo un estudio para observar qué regiones del cerebro mostraban una mayor cantidad de flujo sanguíneo durante periodos de tristeza. Se le pidió a un grupo de hombres y un grupo de mujeres que se sintieran tristes mientras se les practicaba una tomografía por emisión de positrones (PET). Aunque ambos sexos mostraron una actividad cerebral en la corteza prefrontal izquierda, en las mujeres se observó flujo sanguíneo en la parte anterior del sistema límbico (Leutwyler, 1997). Lo significativo es que precisamente estas dos regiones son las mismas que presentan un mal funcionamiento durante la depresión de acuerdo a las observaciones clínicas.

El sistema serotoninérgico está distribuido en las estructuras anatómicas implicadas en el funcionamiento de la emoción. Concretamente, los receptores serotoninérgicos se encuentran ubicados a lo largo del sistema límbico, del estriado, del tallo cerebral y del plexo coroideo, encontrándose además en concentración variable en la corteza cerebral y en casi todo el resto del Sistema Nervioso Central (SNC) (Harrington y col., 1992). El punto importante a señalar aquí es que existe una amplia evidencia experimental para creer que los receptores serotoninérgicos conocidos como 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT₃ no solo se encuentran distribuidos a lo largo de las estructuras anatómicas en donde se llevan a cabo los mecanismos emocionales, sino que estos receptores participan activamente y tienen una relación directa con dichos mecanismos (Consultar Iversen, 1984 en Hoyer y col., 1994. Pág.29).

La tesis que aquí sustentamos es ésta precisamente: que existen fuertes razones teóricas y experimentales para fundamentar los orígenes de los trastornos afectivos en los mecanismos serotoninérgicos. Un primer resultado que salta a la vista es la enorme cantidad de evidencias clínicas existentes en las que se hace patente el hecho de que, la mayoría de los fármacos que afectan (ya sea de manera directa o indirecta) a los mecanismos serotoninérgicos cerebrales, tienen una repercusión muy específica en los efectos terapéuticos para tratar algunos de los trastornos afectivos. En concreto, el empleo de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRIs) en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades afectivas como la depresión recurrente, la depresión unipolar, el desorden obsesivo-compulsivo y el trastorno de pánico, ha demostrado ser sumamente efectivo. (Resumen en cuadro sinóptico, pág. 67).

De acuerdo a las evidencias obtenidas por las investigaciones descritas y documentadas en esta tesis, existe una fuerte correlación entre un inadecuado funcionamiento del sistema serotoninérgico y los estados de depresión y ansiedad. Por ejemplo, en la depresión endógena se observa una reducción en la tasa de descarga de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo raquí dorsal (Revisar Yavari y col., 1993. Pág.41). La disminución en la síntesis de la serotonina debido a una lesión en un hemisferio parece también estar relacionada con la depresión (Revisar Tsuiki y col., 1995. Pág. 62). Por otro lado, el hipotálamo dorso medial (DMH) es un mediador de respuesta asociado con la ansiedad. Por ejemplo, en un experimento reciente se observó que las ratas sometidas a descargas eléctricas mostraban un aumento significativo de niveles de 5-HT en el DMH (Revisar Shekhar y col., 1994 Pág.53).

¿Cómo pueden repercutir estos hallazgos en el tratamiento de la depresión y la ansiedad? Básicamente dos familias de agentes farmacológicos han sido utilizados en el tratamiento contra la depresión: los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) y los antidepresivos tricíclicos (TACs).

Los inhibidores de la MAO destruyen el exceso de sustancias transmisoras monoaminérgicas dentro de los botones terminales y dan lugar a una liberación mayor del neurotransmisor (como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina). Estos han mostrado su eficacia en tratamientos de la depresión mayor, de ciertos estados fóbicos-ansiosos y de algunas enfermedades neuróticas con características depresivas y con ansiedad como la bulimia y las reacciones postraumáticas (Klein y col., 1980 en Baldessarini, 1991). Sin embargo, estos fármacos son inhibidores enzimáticos múltiples y por lo tanto inhiben un gran número de procesos de biotransformación, aumentando la toxicidad de muchos otros fármacos (e.g. , hipnoanalgésicos, psicofármacos, etc.) (Velasco, 1994). En otras palabras, la interacción entre los inhibidores de la MAO y algunas aminoras procedentes de otros fármacos o de los alimentos puede resultar peligrosa para la salud del paciente y es por ello que su uso ha ido limitándose mientras que los antidepresivos tricíclicos y los nuevos antidepresivos han ido ganando mayor aceptación en el tratamiento de la depresión y padecimientos afines.

Por otro lado, los antidepresivos tricíclicos tienen la capacidad (en grado variable de potencia y selectividad) de inhibir el transporte neuronal e inhibir la captación de ciertos neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina (5-HT) y la dopamina (por ejemplo, la desipramina es más eficaz como inhibidor del transporte de la noradrenalina y menos eficaz en el bloqueo de la serotonina). Sin embargo, estos fármacos poseen efectos alfa-adrenolíticos, antihistamínicos, antiserotoninérgicos y anticolinérgicos en el Sistema Nervioso Central (Velasco, 1994).

Cabe señalar que ni los inhibidores de la MAO, ni los antidepresivos tricíclicos basan su principio de acción en la hipótesis de que los padecimientos de ansiedad y depresión tengan su origen en una deficiencia en la síntesis de la serotonina. Sin embargo, en los reportes descritos dentro de esta tesis hemos visto que, el uso y estudio farmacológico de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRIs) han demostrado una mayor eficacia en el tratamiento contra la depresión y la ansiedad a la demostrada por los tratamientos basados en una hipótesis diferente sobre el origen de estos trastornos.

En concreto: los SSRIs interactúan con el transporte serotoninérgico a nivel presináptico, logrando así un aumento en la concentración del transmisor en el botón sináptico vía inhibición de la recaptura. El punto a observar es que, al retardar la recaptura, los fármacos mantienen al neurotransmisor en contacto con los receptores postsinápticos, alargando así los potenciales postsinápticos.

Los SSRIs, que muestran mayor afinidad por el mecanismo de recaptura de la serotonina que por el de las catecolaminas, tienen además la virtud de tener una baja interacción con otros neurotransmisores de receptores no serotoninérgicos (poca o ninguna afinidad para receptores adrenérgicos, colinérgicos o histamínicos) y al contrario de los TACs, no bajan la conducción intracardiaca (Preskorn, 1994), lo cual permite aislar e identificar más nítidamente la asociación entre la deficiencia de un neurotransmisor específico y la presencia de un desorden afectivo específico.

A pesar de que los TACs y SSRIs son efectivos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (Preskorn, 1994; Kits, 1994), las divergencias clínicas entre ambos se atribuyen a la mayor potencia y selectividad para la inhibición del transporte de 5-HT por los SSRIs, así como a la debilidad de sus interacciones con otros neurotransmisores de receptores no serotoninérgicos. Los SSRIs tienen propiedades similares en términos de sus efectos farmacodinámicos, aunque tienen diferencias importantes en términos de la farmacogenética y sus efectos en funciones hepáticas (Preskorn, 1994).

Por otro lado, en diversos estudios se han utilizado los SSRIs en pacientes con tendencias suicidas en quienes después del tratamiento farmacológico se observó una reducción de los intentos suicidas, por lo que se ha sugerido que los antidepresivos a base de SSRIs también son útiles para disminuir la periodicidad de pensamientos suicidas (Consultar Träskman y col., 1989 en Carlson, 1996. Pág. 72). Cabe señalar, sin embargo, que existen otros estudios en donde no se obtiene evidencia alguna que sustente esta misma hipótesis (Ver Montgomery y col., 1994. Pág. 51).

Otro punto muy relevante que da fuerte soporte a la hipótesis de un origen común (de naturaleza serotoninérgica) en los diferentes trastornos afectivos es que una medicación serotoninérgica particular puede ser útil para más de un padecimiento porque ésta actúa en dimensiones específicas de un mal funcionamiento fisiobiológico que caracteriza a más de un desorden --dimensiones que son mediadas por más de un receptor (Dubovsky y col., 1995). Tal es el caso de aquellos inhibidores de recaptura de 5-HT, como la fluvoxamina, que han demostrado su efectividad para reducir la supersensibilidad de los receptores, o sencillamente son eficaces para modificar la transmisión serotoninérgica y disminuir los síntomas de la depresión y la ansiedad (Zohar e Insel, 1987 en Leonard, 1994).

Por otro lado, en el tratamiento de ansiedad patológica se han observado combinaciones interesantes entre las propiedades de fármacos agonistas del receptor 5-HT_{1A} y las propiedades de antagonistas para el receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃ (Hamon, 1994) (Fig. 3). A nivel postsináptico, los agonistas (facilitadores) del receptor 5-HT_{1A} son inhibitorios de los niveles de serotonina cerebral mientras que los agonistas del receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃ producen efectos equivalentes a un incremento de la serotonina cerebral. La evidencia farmacológica relacionada con la ansiedad indica que estos ligandos ejecutan efectos contrarios en el comportamiento: estimulando los receptores presinápticos (autoreceptores somatodendríticos), los agonistas del receptor 5-HT_{1A}, activarán una baja en la actividad neuronal (y en la liberación de la 5-HT) y por lo tanto reducen la activación de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃, pero activan directamente los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos.

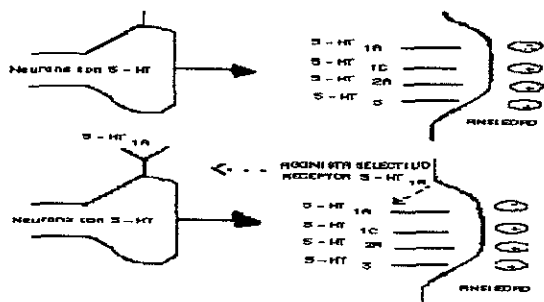


Fig. 3 Combinaciones entre las propiedades de fármacos. Adaptado de Hamon, 1994).

La hipótesis serotoninérgica como principio unificador en el entendimiento de los trastornos afectivos.

Un gran atractivo que presenta la hipótesis serotoninérgica es que permitiría establecer un origen común en trastornos que tradicionalmente han sido catalogados como enfermedades distintas o independientes desde el punto de vista del DSM-IV (Benkert y col., 1993). Por ejemplo, las investigaciones de Eison y Eison (1994. Ver pág. 79) y el estudio de Iny y col., (1994 pág. 80) sugieren fuertemente una correlación entre la depresión, la ansiedad y el estrés al compartir todas ellas un desorden en la neurotransmisión del sistema serotoninérgico.

Además, parece ser que no sólo la depresión y la ansiedad comparten estructuras anatómicas semejantes sino que, de acuerdo a la experiencia clínica reportada, es común observar la ocurrencia de síntomas depresivos en el curso de un síndrome clínico caracterizado principalmente por varios síntomas de ansiedad (Benkert y col., 1993). En muchas ocasiones se ha propuesto que, en un subconjunto de casos de depresión, los síntomas primarios son la ansiedad y/o la agresión. Se ha demostrado que estos síntomas coinciden con un desorden de 5-hidroxitriptamina; éste desorden se observa frecuentemente en pacientes depresivos y se piensa entonces que es un factor de vulnerabilidad en las fases depresivas establecidas (Van-Praag, 1994). De aumentar las evidencias en esta dirección, se tendría que revisar muy seriamente el método de diagnóstico de depresión haciendo mayor énfasis en los aspectos biológicos en la investigación de drogas antidepressivas.

Por otro lado, haciendo a un lado la hipótesis serotoninérgica, la posibilidad que queda es que estas enfermedades sean realmente distintas. Sin embargo, esta hipótesis tiene poco apoyo experimental porque la mayoría de los antidepressivos también son ansiolíticos (en mayor o menor medida). Si la depresión y la ansiedad realmente son distintas, el problema de desarrollar fármacos para tratarlas se torna muy complicado. La razón es que habría que desarrollar medicamentos más selectivos y específicos que sean capaces de discriminar entre los diferentes tipos de receptores. Hasta la fecha todavía no se cuenta con agentes farmacológicos potentes y efectivos para muchos de los subtipos de los receptores de la 5-HT, o bien, los fármacos existentes no discriminan entre

el subtipo de receptores. Tal es el caso para los receptores $-HT_{1B/C}$, y $5-HT_{2B}$ (Andrews y col., 1994).

Retomando entonces la idea de que la depresión y la ansiedad sí son enfermedades comunes será necesario llevar a cabo una nueva clasificación. Actualmente, se cuenta con sistemas de clasificación nosológica como el DSM-IV y el ICD-10. A pesar de todos los esfuerzos para operacionalizar el proceso de adquisición de datos, la clasificación nosológica se basa esencialmente en datos subjetivos. Inclusive la clasificación de trastornos puede variar de un sistema a otro. Por ejemplo, mientras que en el DSM-IV el desorden obsesivo-compulsivo está catalogado dentro de los trastornos de ansiedad, el ICD-10 lo considera dentro de un grupo independiente.

Con los avances en las técnicas en diferentes campos de investigación es posible utilizar una clasificación biológica que sea capaz de asignar clínicamente los síntomas observables a una alteración fisiopatológica distintiva, lo que permitiría una aproximación terapéutica específica. Benkert y col., (1993) plantean acoplar la clasificación nosológica junto a la clasificación biológica formando así un sistema de clasificación funcional.

Dicha estrategia podría permitir la correlación de un espectro mas amplio de variables diferentes psicopatológicas con hallazgos biológicos, contribuyendo así a ampliar el espectro de variables fisiopatológicas o psicológicas específicamente ligadas a disfunciones neurobiológicas. Esta clasificación funcional podría ser aplicada en el estudio de la etiología de ciertos desórdenes mentales debido posiblemente a un desajuste en la neurotransmisión serotoninérgica (Dubovsky y col., 1995). Las diversas aplicaciones de la nueva generación de medicamentos permitirían una reconceptualización de las categorías para el diagnóstico, así como un mejor acercamiento terapéutico, al menos en psicofarmacología

Aunque en esta tesis no se han tomado en consideración los factores sociales, cabe señalar que también hay estudios que intentan demostrar que el trastorno depresivo mayor es una enfermedad de condición multifactorial en la que intervienen no solo factores genéticos o neuroquímicos sino también agentes ambientales. Por ejemplo, Kendler y col. (1993 en Tsuang, 1996) sostienen que existe cuatro fuentes claves en la etiología de la depresión mayor en mujeres: los factores genéticos, las experiencias traumáticas, el temperamento y las relaciones interpersonales. Entre estos factores los eventos estresantes de la vida fueron los pronosticadores más fuertes de depresión.

La posible combinación de estos factores y los substratos biológicos de enfermedades mentales comunes no son considerados dentro del esquema nosológico de clasificación actual. Como sabemos dos modelos dimensionales son presentados para los desórdenes mentales comunes, definidos por síntomas de ansiedad y de depresión. Sin embargo, es común observar en los pacientes tanto síntomas depresivos como de ansiedad; en otras palabras, es como si las dos clases de síntomas co-existieran. Goldberg (1993) sostiene que es necesario un modelo conceptual capaz de mostrar simultáneamente la relación entre determinantes sociales y biológicos de estos síntomas comunes. Los dos tipos de síntomas están relacionados a las reacciones fisiológicas en respuesta al castigo o la recompensa. También muestran cómo ciertos eventos de nuestro ambiente social están asociados específicamente con la constitución de la ansiedad y de la depresión.

Recíprocamente, la vulnerabilidad genética parece no ser específica y puede determinar un incremento total en la posibilidad para desarrollar los síntomas bajo estrés, pero la naturaleza de estos síntomas (ansiedad o depresión) depende de otros factores. Además, otras variables (como la personalidad, las relaciones sociales, etc.) modifican el efecto de esas relaciones. Nuestros

conocimientos de las inter-relaciones entre los síntomas psiquiátricos comunes y los eventos de nuestro ambiente social se han vuelto cada vez mas relevantes, y así, es de esperarse que influyan en el futuro desarrollo de la psiquiatría biológica.

Evidencias contrarias a la hipótesis de la serotonina

Unicamente para complementar el enfoque defendido en esta tesis y a manera de contraste, cabe señalar que también hay investigaciones que no concuerdan con la hipótesis serotoninérgica y he aquí algunos reportes.

Al observar que los agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}, como buspirona, era efectiva en el desorden de ansiedad generalizada (Cutler y col., 1991 en Benkert y col., 1993) se involucró a los mecanismos serotoninérgicos en la fisiopatología de este desorden. Mientras que estos fármacos utilizados en el tratamiento de desórdenes depresivos mostraron buenos resultados; con la buspirona no se observó una mejoría psicopatológica en el desorden obsesivo-compulsivo (Mc Dougle y col., 1993 en Benkert y col., 1993) ni en el desorden de pánico (Hesselink, 1992 en Benkert y col., 1993). Los resultados obtenidos sobre los mecanismos de acción selectivo de estos fármacos hacen posible llegar a conclusiones diferenciales en relación a la implicación hipotética de ciertas estructuras neuronales en desórdenes específicos; incluso a revalorar la clasificación del desorden obsesivo-compulsivo para ser catalogado como un grupo independiente y no dentro del grupo de los desórdenes de ansiedad. Sin embargo es necesario llevar a cabo más estudios para generar las evidencias necesarias al respecto (Benkert y col., 1993).

A pesar de que se han obtenido evidencias indirectas en relación a la disminución de la transmisión sináptica monoaminérgica en la depresión (especialmente para la serotonina), no se ha podido demostrar contundentemente que exista un desorden presináptico del metabolismo en el cerebro en el caso de los desórdenes afectivos. Agren y Reibring (1994), empleando la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET), midieron el nivel del [11C]-5-HTP (hidroxitriptófano) y de L-DOPA -precursores directos en la síntesis de la serotonina y de la dopamina- en el plasma de ocho voluntarios saludables y de seis pacientes con depresión unipolar. Los principales resultados indican que: (1) Se observó una disminución en la recaptura del [11C]-5-HTP y del [11C]-L-DOPA en la sangre a nivel de la barrera hematoencefálica en el cerebro (la cual no es alterada por la depleción del triptófano de la dieta de los voluntarios saludables). (2) Se observó un incremento en la utilización de [11C]-5-HTP (no así en [11C]-L-DOPA), en las regiones más bajas de la corteza prefrontal media, principalmente de lado izquierdo. Este fenómeno presumiblemente refleja un incremento de síntesis de serotonina en esta área y puede representar un incremento local compensatorio en una situación de hipometabolismo serotoninérgico general. Los análisis de interacciones de ambos ligandos entre las áreas estriatal y prefrontal sugieren una correlación significativamente más fuerte en la depresión que en la salud, que puede ser interpretado como una disminución pronunciada de la autonomía entre las distintas regiones del cerebro en la depresión.

Otro de los estudios que utilizó una técnica analítica de cromatografía de líquidos de alta eficiencia para medir el nivel de la serotonina en el plasma de 21 pacientes depresivos fue llevado a cabo por Lesch y col., (1995). Se midió el metabolito principal de noradrenalina [-3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG)], el de dopamina [el ácido homovanílico (HVA)] y el de serotonina [el 5-ácido hidroxindoleacético (5-HIAA)]. Después de un tratamiento de dos y cuatro semanas con moclobemida, inhibidor de monoamina oxidasa-tipo A (MAO-A), se encontró que el tratamiento causó una reducción significativa de MHPG (46%) y HVA (30%); dado que no se detectó cambio de 5-HIAA en el plasma, los resultados son contradictorios a la hipótesis de la 5-HT. Con el análisis múltiple de regresión se observaron asociaciones entre la reducción de MHPG y cambios

en el factor de ansiedad reflejados en los síntomas somáticos, de acuerdo a la escala de depresión de Hamilton (HRSD). También se observaron relaciones entre las reducciones de HVA y los cambios en los factores de desorden cognitivo de acuerdo a la misma escala HRSD.

Conclusiones y apreciaciones personales

En un lenguaje más coloquial, la conclusión verdaderamente importante del estudio documental que aquí se presenta en defensa de la hipótesis de que los trastornos afectivos puedan tener un origen común entendido en función de los mecanismos serotoninérgicos, es: existen multitud de razones científicas importantes para profundizar en el estudio de los mecanismos serotoninérgicos y llevar la teoría al terreno de la clínica.

Por un lado, resulta verdaderamente desafiante imaginar la cantidad de personas que podrían mejorar su calidad de vida al tomar una medicina que los haga sentirse bien, no solo en el plano físico sino en el plano mental. Una medicina que actúa eficazmente en virtud de que se han entendido profundamente los orígenes de los padecimientos afectivos en función de la química de un puñado de neurotransmisores que incluso se pueden clonar y sintetizar. Resulta muy estimulante pensar en la libertad que ha de experimentar un paciente al hacer consciente el hecho de que no tiene que revisar cien veces sus ventanas para asegurarse de que están cerradas, gracias a un tratamiento eficaz de un padecimiento que finalmente puede tratarse como una alergia o una infección. Además, si los médicos encargados de este tipo de pacientes están realmente a la vanguardia de las nuevas teorías, éstos estarían más abiertos a nuevas posibilidades. Con una buena entrevista clínica, la ayuda de un buen cuestionario y de algunos exámenes clínicos se podrían llevar a cabo diagnósticos más certeros y más eficientes para el tratamiento de estas enfermedades.

Al hablar de un tratamiento tan específico como la terapia de fármacos no significa que deba excluirse la terapia individual y la terapia de familia. Es aquí donde el psicólogo juega un papel muy importante en la búsqueda de la recuperación del paciente. El hecho de que al psicólogo no se le permita recetar medicamento no implica que éste deba desconocer las nuevas investigaciones que puedan ayudar al paciente a resolver su problemática de forma más rápida y eficaz. Lo ideal sería que todo psicólogo trabajara dentro de un equipo multidisciplinario que permita atacar una enfermedad desde diferentes puntos de enfoques con sus respectivas soluciones. De tal manera, mientras que el médico se ocupa de la parte farmacológica, el psicólogo trabaja con el paciente sobre nuevos patrones de conducta de éste y de su familia buscando así modificar el ambiente inmediato en el que se desenvuelve.

Por otro lado, es importante que el médico, clínico o personal dedicado a esta área cuente con un sistema de clasificación más versátil que permita una combinación de aspectos biológicos y sociales. De este modo, sería factible pensar que lo que se manifiesta como ansiedad sea una conducta ocupacional que evite sentirse deprimido, o bien, que los síntomas depresivos son estrategias conductuales de los pacientes ansiosos. En otras palabras es que los aspectos comunes biológicos de las enfermedades deberán tener como consecuencia la reinterpretación psicodinámica de la enfermedad.

Definitivamente esta tesis ha dejado, por lo menos en mí, esta sensación de que sí hay una vanguardia, sí hay una investigación que perseguir con fines muy prometedores y que sí vale muchísimo la pena abundar en estos estudios por el bien de nuestros futuros pacientes. ¿No es acaso éste el objetivo central de la medicina y la salud mental en cualquiera de sus ramas?

Medicamentos utilizados en diversos desórdenes afectivos

	Psicosis	Dep. Mayor	Dep. con sint. de ansiedad	Dep. Recurrente	Dep. Endógena	Dep. Reactiva	Dep. Unipolar	Dep. Melancólica	Dep. Aguda	Dep. Atípica	Pac. de edad avanzada	Pac. jóvenes	Ideas suicidas	Ansidad	Obsesivo-Compulsivo	Pánico	
Citalopram	**				**	**					**						Svalathi y col., '94
Paroxetina	**	**	**	**	**	**											Nemeroff, 1993
Amitriptilina		**															Stuppaek y col., '94
Imipramina						**											Montgomery, 1994
Mianserin	**	**															Mitchell y col., '94
Venlafaxina	**	**					**				**	**					Andrews y col., '94
Trazodona	**	**								**	**						Marek y col., '92
Nefazodona	**	**								**	**						Ansseau y col., '94
Tianeptina	**	**										**					Ortiz y col., '93
Sertralina	**	**	**	**	**		**		**								Thompson, 1994
Fluoxetina	**	**	**	**	**					**	**	**	**	**	**		Aguila y col., '93
Fluoxamina	**	**	**	**	**					**	**	**	**	**	**		Ansseau y col., '94
Gepirona									**								Harrington y col., '92
Clo mipramina														**			Jackn y col., '94
Buspirona													**	**	**		Barret, '93
Ipsapirona													**	**	**		Leonard, 1994
																	Boyer y col., '93

Principales mecanismos de acción

Paroxetina

**Poca afinidad con receptores colinérgicos, alfa adrenérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos.

**Efectos colaterales: insomnio y resequedad de boca

**Eficacia similar a amitriptalina en depresión mayor

Venlafaxina

** Inhibe la recaptura de serotonina y norepinefrina significativamente. No es inhibidor de la monoamina oxidasa.

**No afecta la actividad de receptores muscarínicos, histamínicos o adrenérgicos.

**Efectos colaterales: náusea, insomnio y mareo

**Eficacia superior a fluoxetina en pacientes melancólicos.

Trazodona

**Inhibidor de recaptura de serotonina, principalmente como antagonista para los receptores 5HT_{2A/2C}.

**Efectos colaterales: hipotensión, arritmia y sedación.

**Eficaz en pacientes de edad avanzada.

Nefazodona

**Doble actividad: puede unirse a los receptores 5-HT₂ e inhibir la recaptura de la serotonina.

**Menos eficaz que amitriptalina en depresión mayor.

Tianeptina

**Recaptura de serotonina *in vivo* en el cerebro en la rata

Sertralina

**Baja recaptura de norepinefrina y dopamina. Mínima afinidad con los receptores histaminérgicos,

muscarínicos, dopaminérgicos y adrenérgicos.

**Tan eficaz como amitriptalina en depresión aguda.

**Efectos colaterales pasajeros: náusea moderada, diarrea y disfunción sexual.

Fluvoxamina

**Inhibidor de recaptura de serotonina.

**Efectos colaterales: náusea.

Fluoxetina

**Su acción más potente es como antidepresivo vía inhibidor de recaptura de serotonina.

**Eficaz en la prevención de nuevos episodios de depresión.

Gepirona

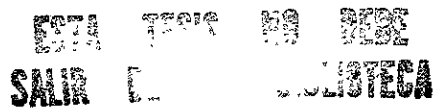
**Agonista parcial 5-HT_{1A}. De acción selectiva en el sistema serotoninérgico.

Nomenclatura de los principales receptores serotoninérgicos.

Subtipo	Localización	Agonistas	Antagonistas	Implicado en	Posible participación	A nivel
5-HT _{1A}	Sistema límbico, núcleo del núcleo accumbens, corteza hipocámpica, hipotálamo, En roedores: ganglios basales, sustancia negra y glóbulo pálido. En primates: sustancia negra, ganglios basales y vía nigroestriada.	ipsapiróna, gepiróna, elandsiprona, 8-OH-DPAT		Termoregulación, conducta sexual	Aniedad, depresión, funciones integrativas de la corteza.	Presináptico; postsináptico
5-HT _{1B}	En roedores: ganglios basales, sustancia negra y glóbulo pálido. En primates: sustancia negra, ganglios basales y vía nigroestriada.	mCPP, RU24969			Modula la liberación de otros neurotransmisores.	Presináptico
5-HT _{1D}	Ganglios basales y vía nigroestriada.	5-metoxitriptamina	Metergolina, Sumatriptán		Migraña	Presináptica, Postsináptica
5-HT _{1E}	No determinadas					
5-HT _{1L}	Caracterizados operacionalmente				Mediador de respuestas funcionales.	
5-HT _{2A}	Localización heterogénea en la corteza humana en las capas III y V. Distribución determinada por el plexo coroideo.			Sueño, Contracción del músculo liso.	Depresión, suicidio	Postsináptico
5-HT _{2B}	Localización heterogénea en el cerebro.	mCPP, MK212	Ritanserin	Regulación del flujo cerebroespinal	Locomoción, desorden obsesivo-compulsivo	
5-HT _{2C}	Neuronas de origen central y periférico.		Ondasetrón, granisetrón, mazastron	Cognición, emesis	Aniedad, estrés	Postsináptico
5-HT ₄	Varía en tejidos y especies: corteza cerebral en huma.	Cisapride		Movilidad gastrointestinal	Desórdenes gastrointestinales	

mCPP
(Clorofenipiperazina)
8-OH-DPAT
[8-Hidroxi-2-(di-n propilamino)TetraIn]

MK212
[6 cloro-2-(piperazini)]
RU24969
[5-Metoxi-3(1,2,3,6 Tetrahydro-4-piridinil)-1H-indole]



Referencias.

- Agren, H. y Reibring, L. (1994) PET studies of presynaptic monoamine metabolism in depressed patients and healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*. 27: 2-6.
- Aguglia, E., Casacchia, M., Cassano, G.B., Faravelli, C., Ferrari, G., Giordano, P., Pancheri, P., Ravizza, L., Trabucchi, M., Bolino, F., et al (1993). Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int-Clin-Psychopharmacol*. 8: 197-202.
- Andrews, J. y Nemeroff, C. (1994) Contemporary management of depression. *Am-J-Med*. 97: 24-32.
- Ansseau, M., Darimont, P., Lecoq, A., De Nayer, A., Evrard, J.L., Kremer, P., Devoitille, J.M., Dierick, M., Mertens, C., Mesotten, F., et-al (1994) Controlled comparison of nefazodone and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology-Berl*. 115: 254-60.
- Ansseau, M., Papart, P., Troisfontaines, B., Bartholome, F., Bataille, M., Charles, G., Schittecatte, M., Darimont, P., Devoitille, J.M., De Wilde, J., et-al (1994) Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression. *Psychopharmacology-Berl*. 114: 131-7.
- Apter, A., Ratzoni, G., King, R.A., Weizman, A., Iancu, L., Binder, M., Riddle, M.A. (1994) Fluvoxamine open-label treatment of adolescent inpatients with obsessive-compulsive disorder or depression. *J-Am-Acad-Child-Adolesc-Psychiatry*. 33: 342-8.
- Asberg, M. y Martensson, B. (1993) Serotonin selective antidepressant drugs: past- present-future. *Clin-Neuropharmacol*. 3: 32-44.
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría (1994) Manual Estadístico y de Diagnóstico de trastornos mentales (IV ed.). Washington- DC. American Psychiatric Association.
- Aymard, N., Honore, P., Carbuccia, I. (1994) Determination of 5-hydroxytryptamine and tryptophan by liquid chromatography in whole blood. Its interest for the exploration of mental disorders. *Prog.Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat* 18: 77-86.
- Baldessarini, J.R. (1992) Los fármacos y el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. En L. Goodman y A. Gilman (Eds.) Bases farmacológicas de la terapéutica (9a. ed.) MacMillan. New York. 381-432.
- Barrett, J.E. y Vanover, K.E. (1993) 5-HT receptors as targets for the development of novel anxiolytic drugs: models- mechanisms and future directions. *Psychopharmacology-Berl*. 112: 1-12.
- Barrett, J.E., Zhang, L., Gleen, S., Gamble, E.H. (1994) Anxiolytic and antidepressant mechanisms of 5-HT1A drugs in the pigeon: contributions from behavioral studies. *Neurosci-Biobehav-Rev*. 18: 73-83.
- Barry, L. y Casimir, A. (1995) Serotonin and behavior. A general Hypothesis. *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress*. Raven Press. N.York. 42:461-469.

Benkert, O., Wetzel, H., Szegedi, A. (1993) Serotonin dysfunction syndromes: a functional common denominator for classification of depression- anxiety and obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 8: 3-14.

Bghman, L.O. (1994) Rapid diagnosis and treatment of anxiety and depression in primary care: the matizing patient. *J-Fam-Pract.* 39: 373-8.

Boyer, W. y Feighner, J.P. (1993) A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder. *Int-Clin-Psychopharmacol.* 8: 173-6.

Brailowsky, S. (1995) Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología. Fondo de Cultura Económica. México.

Briley, M. y Moret, C. (1993) Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clin-Neuropharmacol.* 16: 387-400.

Brown, A.S. y Gershon, S. (1993) Dopamine and depression. *J-Neural-Transm-Gen-Sect.* 91: 75-109.

Brown, W.A. y Harrison, W. (1995) Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J-Clin-Psychiatry.* 56: 30-4.

Carlson, N. (1996) Foundations of physiological psychology (5a. ed.) University of Massachusetts.

Carlson, N. (1994) Fundamentos de psicología fisiológica (3a. ed.) Prentice Hall Hispanoamericana.

Cooper, J.R., Floyd, E., Bloom, Roth, R. (1991) The biochemical basis of neuropharmacology (6a. ed.). New York: Oxford.

Costall, B. y Naylor, R.J. (1994) The pharmacology of the 5-HT₄ receptor. *Int-Clin-Psychopharmacol.* 8: 11-8.

Curtis, D., Sherrington, R., Brett, P., Holmes, D.S., Kalsi, G., Brynjolfsson, J., Petursson, H., Rifkin, L., Murphy, P., Moloney, E., et-al (1993) Genetic linkage analysis of manic depression in Iceland. *J-R-Soc-Med.* 86: 506-10.

De Vry, J. (1995) 5-HT_{1A} receptor agonists: Recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology* 121: 1-26.

Dubovsky, S.L. (1994) Beyond the serotonin reuptake inhibitors: rationales for the development of new serotonergic agents. *J-Clin-Psychiatry.* 55: 34-44.

Dubovsky, S.L. y Thomas, M. (1995) Serotonergic mechanisms and current and future psychiatric practice. *J-Clin-Psychiatry.* 56: 38-48.

Eison, A.S. y Eison, M.S. (1994) Serotonergic mechanisms in anxiety. *Prog-Neuropsychopharmacol-Biol-Psychiatry.* 18: 47-62.

- Ellingrod, V.L. y Perry, P.J. (1994) Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant. *Am-J-Hosp-Pharm.* 51: 3033-46.
- Eriksson, E. (1994) Clomipramine and other serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depressed mood- anxiety and impaired impulse control *Psychiatr-Pol.* 28: 601-12.
- Faludi, G. (1994) Buspirone: a new possibility in the treatment of anxiety. *Orv-Hetil.* 135: 1807-13.
- Feighner, J.P. (1994) The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy. *J-Clin-Psychiatry.* 55:62-8.
- Fernández, Guasti-López C. (1996) *Farmacología conductual. Aproximaciones de las neurociencias a la conducta.* Facultad de Psicología. México..
- Goldberg, D. (1993) A new strategy for the classification of mental disorders: an example of a multi-dimensional model for psychopathology. *Rev-Epidemiol-Sante-Publique.* 41: 277-83.
- Goodman, L. y Gilman, A. Eds. (1992) *Bases farmacológicas de la terapéutica* (9a. ed.) MacMillan. New York.
- Hamon, M. (1994) Neuropharmacology of anxiety: perspectives and prospects. *Trends-Pharmacol-Sci.* 15: 36-9.
- Handley, S.L., McBlane, J.W., Critchley, M.A., Njung'e, K. (1994) Multiple serotonin mechanisms in animal models of anxiety: environmental- emotional and cognitive factors. *Behav-Brain-Res.* 58: 203-10.
- Hansen, P.E., Wang, A.G., Kragh-Sorensen, P. (1994) Mortality-suicide and natural death- among depressed patients. Relation to type of depression. *Ugeskr-Laeger.* 156: 7224-8.
- Haria, M., Fitton., A., McTavish, D. (1994) Trazodone. A review of its pharmacology-therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs-Aging.* 4: 331-55.
- Harley J.E., Fletcher A. (1994) The effects of WAY-100135 and 8-hydroxy- 2 (di-n propilamino) tetralin on feeding in the rat. *Eur J Pharmacol* 252: 329-332.
- Harrington, M., Zhong, P. et al (1992) Molecular biology of serotonin receptors. *J- Clinic-Psychiatry* 53:8-27.
- Hetem, L.A., De-uza, C.J., Guimaraes, F.S., Zuardi, A.W., Graeff, F.G. (1993) D-fenfluramine reduces anxiety induced by simulated public speaking. *Braz-J-Med-Biol-Res* 26: 971-4.
- Hirschfeld, R.M., Schatzberg, A.F. (1994) Long-term management of depression. *Am-J-Med.* 97: 33-38.

- Hoehn, Saric R., McLeod, D.R., Hipsley, P.A. (1993) Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J-Clin-Psychopharmacol* 13: 321-6.
- Hollister, L.E. (1994) New psychotherapeutic drugs. *J-Clin-Psychopharmacol*. 14: 50-63.
- Hoyer D., Clark D.E., Fozard J.R., Hartig P.R., Martin G.R., Milecharane E.J., Saxena P.R., Humphrey P.P (1994) VII International union of pharmacology classification of receptors for 5 hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Review* 46: 157-203.
- Hrdina, P.D., Bakish, D., Chudzik, J., Ravindran, A., Lapierre, Y.D. (1995) Serotonergic markers in plaquetass of patients with major depression: upregulation of 5-HT2 receptors. *J- Psychiatry-Neurosci*. 20: 11-9.
- Iny, L.J., Pecknold, J., Suranyi Cadotte, B.E., Bernier, B., Luthe, L., Nair, N.P., Meaney, M.J. (1994) Studies of a neurochemical link between depression- anxiety- and stress from [3H]mipramine and [3H]paroxetine binding on human platelets. *Biol-Psychiatry*. 36: 281-91.
- Jackson, C.W., Morton, W.A., Lydiard, R.B. (1994) Pharmacologic management of obsessive-compulsive disorder. *South-Med-J*. 87: 310-21.
- Kamoun, A., Delalleau, B., Ozun, M. (1994) Can a serotonin uptake agonist be an authentic antidepressant? Results of a multicenter- multinational therapeutic trial *Encephale*. 20: 521-5.
- Kandel, E., Schwartz J., Jessell, T. (1991) *Principles of neural science* (3a. ed.) Prentice Hall Press. New York.
- Karege, F., Widmer, J., Bovier, P., Gaillard, J.M. (1994) Platelet serotonin and plasma tryptophan in depressed patients: effect of drug treatment and clinical outcome. *Neuropsychopharmacology*. 10: 207-14.
- Katz, M.M., Maas, J.W., Frazer, A., Koslow, S.H., Bowden, C.L., Berman, N., Swann, A.C., Stokes, P.E. (1994) Drug-induced actions on brain neurotransmitter systems and changes in the behaviors and emotions of depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 11: 89-100.
- Kilts, C.D. (1994) Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy. *Am-J-Med*. 97: 3-12.
- Kolb, L. y Brodie, H. (1985) *Psiquiatría Clínica*. Interamericana. (6a. ed)México.
- Leonard, B.E. (1993) Endocoids in depression: do antidepressants alter endocoids that affect the serotonergic system? *Prog-Neuropsychopharmacol-Biol-Psychiatry*. 17: 505-14.
- Leonard, B.E. (1994) Serotonin receptors-where are they going? *Int-Clin-Psychopharmacol*. 9: 7-17.
- Lesch, K.P., Gross, J., Franzek, E., WOLOZIN, B.L., Riederer, P., Murphy, D.L. (1995) Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biol-Psychiatry*. 37: 215-23.

Leutwyler, K. (1996) Depression's double standard *Scientific American* mysteries of the mind magazine 53-54.

Liebowitz, M.R. (1993) Pharmacotherapy of social phobia. *J-Clin-Psychiatry*. 54: 31-5.

Mainnette, S., Morato, S., Brandao, M.L. (1993) Role of reactivation and of 5-HT_{1A} receptor activation on the anxiogenic effects induced by isolation in the elevated plus-maze test. *Physiol-Behav*. 54: 753-8

Marek, G.J., McDougle, C.J., Price, L.H., Seiden, L.S. (1992) A comparison of trazodone and fluoxetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action. *Psychopharmacology-Berl*. 109: 2-11.

McGrath, P.J., Stewart, J.W., Quitkin, F.M., Wager, S., Jenkins, S.W., Archibald, D.G., Stringfellow, J.C., Robinson, D.S. (1994) Gepirone treatment of atypical depression: preliminary evidence of serotonergic involvement. *J-Clin-Psychopharmacol*. 14: 347-52.

McDougle, C.J., Goodman, W.K., Leckman, J.F., Barr, L.C., Heninger, G.R., Price, L.H. (1993) The efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid chronic tic disorder. *J-Clin-Psychopharmacol*. 13: 354-8.

Mitchell, P.B. y Mitchell, M.S. (1994) The management of depression. The place of the new antidepressants. Part 1. General overview. *Aust-Fam-Physician*. 23: 1555-62.

Mitchell, P.B y Mitchell, M.S. (1994) The management of depression. Part 2. The place of the new antidepressants. *Aust-Fam-Physician*. 23: 1771-81.

Miyata, K. y Honda, K. (1994) Serotonin (5-HT)₃ receptors: antagonists and their pharmacological profiles. *Nippon-Yakurigaku-Zasshi*. 104: 143-52.

Moller, H.J. (1994) The effect of antidepressive agents on suicide in depressive patients *Fortschr-Neurol-Psychiatr*. 62: 19-23.

Montgomery, D.B., Roberts, A., Green, M., Bullock, T., Baldwin, D., Montgomery, S.A. (1994) Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *Eur-Arch-Psychiatry-Clin-Neurosci*. 244: 211-5.

Montgomery, S.A. (1994) Long-term treatment of depression. *Br-J-Psychiatry*-26: 31-6.

Mosconi, M., Chiamulera, C., Recchia, G. (1993) New anxiolytics in development. *Int-J-Clin-Pharmacol-Res*. 13: 331-44.

Myers, J.E., Mieczkowski, T., Perel, J., Abbondanza, D., Cooper, T.B. (1994) Mann-JJ Abnormal behavioral responses to fenfluramine in patients with affective and personality disorders. Correlation with increased serotonergic responsivity. *Biol-Psychiatry*. 35: 112-20.

Nemeroff, C.B. (1993) Paroxetine: an overview of the efficacy and safety of a new selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. *J-Clin-Psychopharmacol*. 13: 10-17.

Nemeroff, C.B. (1994) The clinical pharmacology and use of paroxetine- a new selective serotonin reuptake inhibitor. *Pharmacotherapy*. 14: 127-38.

Nemeroff, C.B. (1994) Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J-Clin-Psychiatry*. 55: 3-15.

Nierenberg, A.A. (1994) The treatment of severe depression: is there an efficacy gap between SSRI and TCA antidepressant generations? *J-Clin-Psychiatry*. 55: 55-9

Ortiz, J., Mariscot, C., Alvarez, E., Artigas, F. (1993) Effects of the antidepressant drug tianeptine on plasma and platelet serotonin of depressive patients and healthy controls. *J-Affect-Discord*. 29: 227-34.

Owens, M.J. y Nemeroff, C.B. (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin-Chem*. 40: 288-95.

Perucca, E., Gatti, G., Spina, E. (1994) Clinical pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clin-Pharmacokinet*. 27: 175-90.

Preskorn, S. (1994) Targeted pharmacotherapy in depression management: comparative pharmacokinetics of fluoxetine- paroxetine and sertraline. *Int-Clin-Psychopharmacol*. 9: 13-9.

Raucoules, D., Levy, C., Azorin, J.M., Bruno, M., Valli, M. (1992) Plasma levels of MHPG-HVA and total 5-HIAA in depression. Preliminary study. *Encephale*. 18: 611-616.

Rosenblum, L.A., Coplan, J.D., Friedman, S., Basff, T., Gorman, J.M., Andrews, M.W. (1994) Adverse early experiences affect noradrenergic and serotonergic functioning in adult primates. *Biol-Psychiatry*. 35: 221-7.

Roth, B.L. (1994) Multiple serotonin receptors: clinical and experimental aspects. *Ann-Clin-Psychiatry*. 6: 67-78.

Sanders-Bush, E. y Mayer, S. (1995) 5-Hydroxytryptamine serotonin receptor agonists and antagonists 11: 249-263.

Shekhar, A., Katner, J.S., Rusche, W.P., Sajdyk, T.J., Simon, J.R. (1994) Fear-potentiated startle elevates catecholamine levels in the dorsomedial hypothalamus of rats. *Pharmacol-Biochem-Behav*. 48: 525-9.

Shelton, R.C. (1994) The role of sertraline in the management of depression. *Clin-Ther*. 16: 768-82.

Stahl, S. (1994) 5HT_{1A} receptors and pharmacotherapy. Is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs? *Psychopharmacol-Bull*. 30: 39-43.

Stokes, P.E. (1993). A primary care perspective on management of acute and long-term depression. *J-Clin-Psychiatry*. 54: 74-84.

Stuppaeck, C.H., Geretsegger, C., Whitworth, A.B., Schubert, H., Platz, T., Konig, P., Hinterhuber, H., Syvalahti, E.K., Kallioniemi, H., Lehto, H. (1994) Citalopram in patients

with unsatisfactory response to neuroleptics: an open follow-up study. *Methods-Find-Exp-Clin-Pharmacol.* 16: 49-55.

Thompson, C. (1994) Management of depression in real-life settings: knowledge gained from large-scale clinical trials. *Int-Clin-Psychopharmacol.* 9: 21-5.

Tignol, J. (1993) A double-blind- randomized- fluoxetine-controlled- multicenter study of paroxetine in the treatment of depression. *J-Clin-Psychopharmacol.* 13: 18-22.

Törk, I. (1994) Anatomy of the serotonergic system. *Annals New York Academy of Sciences* 9-33.

Tsuang, M. y Faraone, S. (1996) The inheritance of mood disorders. Genetics and mental illness. Evolving issues for research and society. Edited Laura Lee Hall. Plenum Press New York. 79-99.

Tsuiki, K., Takada, A., Nagahiro, S., Grdisa, M., Diksic, M., Pappius, H.M. (1995) Synthesis of serotonin in traumatized rat brain. *J-Neurochem.* 64: 1319-25.

Uhde, T.W. (1994) Anxiety and growth disturbance: is there a connection? A review of biological studies in social phobia. *J-Clin-Psychiatry.* 55: 17-27.

Velasco, A (1994) Fármacos antidepresivos, psicotónicos, antimaniacos. En L. Goodman y A. Gilman Eds. (1992) Bases farmacológicas de la terapéutica (9a. ed.) New York: MacMillan.

Wagner, W., Zaborny, B.A., Gray, T.E. (1994) Fluvoxamine. A review of its safety profile in world-wide studies. *Int-Clin-Psychopharmacol.* 9: 223-7.

Wilde, M.I., Plosker, G.L., Benfield, P. (1993) Fluvoxamine. An updated review of its pharmacology- and therapeutic use in depressive illness. *Drugs.* 46: 895-924.

Yavari, P., Vogel, G.W., Neill, D.B. (1993). Decreased raphe unit activity in a rat model of endogenous depression. *Brain-Res.* 611: 31-6.

Zimmermann, R.C., McDougle, C.J., Schumacher, M., Olcese, J., Mason, J.W., Heninger G.R., Price, L.H. (1993). Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J-Clin-Endocrinol-Metab.* 76: 1160-4.