

Tema de reflexión

Neurobiología de los trastornos depresivos

Héctor Sentíes Castella¹

¹Consulta Externa, Servicios Clínicos, Instituto Mexicano de Psiquiatría, SSA

Los trastornos del afecto o del humor han sido y siguen siendo objeto de preocupación y sorpresa para los médicos y los investigadores del campo de la salud. Actualmente se estima que alrededor de 200,000,000 de seres humanos padecen un síndrome depresivo patológico y clínicamente relevante en todo el mundo, y todo indica que la depresión, como una enfermedad crónica e incapacitante, ha ido incidiendo con mayor frecuencia en los últimos 50 años. En 1994, el DSM cuarta edición de la Asociación Psiquiátrica Americana clasificó a los trastornos del humor en tres entidades clínicamente relevantes y diferenciables, (trastornos depresivos unipolares, trastornos bipolares y trastornos afectivos secundarios de etiología conocida). Una de las formas más comunes de expresión clínica de los trastornos del humor, la representan el trastorno depresivo mayor y el trastorno distímico. El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) tiene una prevalencia anual de alrededor de 5 al 9% para el sexo femenino, con un riesgo de por vida para el mismo género sexual del 10 al 15%. El trastorno distímico al parecer tiene una prevalencia menor (alrededor del 3%), prevalencia equiparable al trastorno bipolar.

Es un hecho mundialmente aceptado, que los trastornos depresivos son el resultado de una serie de alteraciones neurofisiológicas y tienen influencias, tanto genética como ambiental. Una predisposición biológicamente determinada (multigénica) condicionará que una persona tenga un mal funcionamiento neuroquímico latente en los centros neurales encargados de regular el tono afectivo, y al enfrentarse a ciertos factores internos o externos, como podrían ser los estresores de índole biológico, psicológico o social, esta alteración latente se pondrá de manifiesto clínicamente.

Este postulado se basa en los hallazgos que durante décadas los médicos han plasmado en sus reportes e investigaciones clínicas. La observación del hecho de que ciertos fármacos son capaces de producir síndromes depresivos importantes o episodios de euforia y psicosis, (reserpina, alfa metildopa, ipronacida, dextroanfetamina etc.) además de la medición de ciertos metabolitos de aminas biogénicas en los fluidos corporales (MHPG, 5HIAA, HVA, MAO plaquetaria, COMT etc.) ponen de manifiesto el papel que juegan ciertas moléculas biológicamente activas sobre el funcionamiento del cerebro. A esto se suma el hallazgo del importante papel que

juegan los receptores de membrana neuronal en la generación del potencial de acción, y sobre la transducción de señales hacia ciertos segundos mensajeros intracelulares para generar cambios importantes en la formación de proteínas, y por último los recientes hallazgos de discretos cambios estructurales en imágenes cerebrales de los pacientes deprimidos en comparación a los controles (hipofuncionamiento del giro periorbitario prefrontal izquierdo en la tomografía por emisión de positrones).

Con lo anteriormente expuesto, se iniciaron hace ya algunos años, una serie de postulaciones hipotéticas con respecto a los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes a los trastornos depresivos para conocer la posible etiología de los mismos. Desde el año de 1965 hasta 1980 se generaron diferentes explicaciones sobre la génesis de los trastornos depresivos, en donde se involucraban diferentes neurotransmisores hasta ese momento descubiertos dentro del SNC. De todas esas hipótesis, la que tomó una especial relevancia fue la concerniente al papel que juega la serotonina (5HT) en la patogénesis de la depresión. Copper en 1988 señala el papel fundamental de esta indolamina en la respuesta de algunos fármacos para el control de la sintomatología depresiva, aunado a los importantes resultados benéficos que significa agregar el aminoácido triptófano al tratamiento con IMAOS en pacientes deprimidos.

De este postulado, se han generado diferentes líneas de investigación en los últimos diez años, con resultados que relativamente fortalecen la hipótesis del papel que tiene la serotonina en los eventos patofisiológicos que se encuentran atrás de un trastorno depresivo. Por ejemplo, se han encontrado mayor excreción de cinurenina hepática en mujeres deprimidas después de la administración oral de triptófano, demostrando una mayor actividad de la enzima triptófano pirrolasa, lo que condicionaría menor disponibilidad de este aminoácido en el SNC. Sin embargo, cuando se miden los niveles plasmáticos o urinarios de cinurenina en pacientes deprimidos de uno y otro sexo no se hallan diferencias con los niveles encontrados en sujetos sanos. La disminución del triptófano y del ácido fólico libre en plasma de los pacientes deprimidos es otra potencial evidencia que sugiere el papel de la serotonina en la patogénesis de la depresión. Además se ha encon-

trado que los niveles del metabolito de la serotonina se encuentran disminuidos en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes deprimidos, así como en los receptores postsinápticos a serotonina de los cerebros de sujetos que cometieron suicidio y se encontraban deprimidos previo a su muerte.

Actualmente se sabe que no sólo la serotonina juega un papel fundamental patofisiológico, ya que la interacción entre los sistemas de señalamiento noradrenérgico y serotoninérgico son importantes para condicionar una respuesta farmacológica adecuada en los pacientes deprimidos. La regulación descendente de los receptores beta adrenérgicos postsinápticos, cuando se incrementan las concentraciones de noradrenalina en la hendidura sináptica, depende de un adecuado funcionamiento del sistema serotoninérgico, ya que el receptor beta adrenérgico queda desacoplado al sistema adenilciclasa intracelular condicionando así una ineficiente regulación descendente de estos receptores. Ya Hyman en 1996 había hecho una importante recapitulación sobre los importantes avances en biología molecular y confirmó la importancia que tienen los circuitos neurales en adecuado funcionamiento para lograr una real eficiencia sináptica y el adecuado señalamiento de segundos y terceros mensajeros intraneuronales para lograr una adecuada plasticidad neuronal.

Existen en la actualidad, funcionalmente hablando, dos clases de receptores sumergidos en la membrana celular fosfolípídica de las neuronas. Uno de ellos son los receptores ligados a los canales iónicos (excitatorios o inhibitorios) así como receptores ligados a proteínas G (que responden a diferentes aminas biogénicas y hormonas) que activan complejos eventos bioquímicos intracelulares. El receptor postsináptico es

un importante complejo proteico formado por tres subunidades proteicas (el receptor mismo, una proteína denominada G y el sistema adenilciclasa) que transformará el ATP en AMP cíclico, siendo este último un segundo mensajero que se encargará de activar a las proteininasas para fosforilar un importante número de proteínas intracelulares. Además del AMP cíclico, existen otra serie de segundos mensajeros que se encargarán de fosforilar (vía serina y treonina), o desfosforilar proteínas (proteinfosfatasa) y cambiar la conformación molecular de las mismas por medio de transcriptasas en el ADN. Por último, se han encontrado como segundos mensajeros a las siguientes moléculas como serían el inositol trifosfato, el ácido nítrico, el ácido aracnoídico, iones de calcio, prostaglandinas, icosanósidos y el factor de crecimiento neural (neurotropina),

Referencias

- Post R. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *AM J Psychiatry* 1992; 149(8): 999-1009.
- Nobler M y cols. Regional cerebral blood flow in mood disorders, III. Treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 884-897.
- Kornstein S. y cols. Gender differences in presentation of chronic major depression. *Psychopharmacology Bulletin* 1995; 31(4): 711-718.
- Manji H. y cols. Signal Transduction pathways. Molecular targets of lithium action. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 531-543.
- Ebmeier K. Y cols. Cerebral perfusion correlates of depressed mood. *British Journal of Psychiatry*. 1997; 170: 77-81.
- Duman R et al. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 697-605.