

## Aspectos neurobiológicos de los síndromes depresivos. Su interacción con variables no biológicas e implicaciones para su tratamiento racional

ENRIQUE SERGIO GARZA-TREVIÑO \*

En la etiología de los síndromes depresivos están implicados indudablemente factores psicosociales y neurobiológicos. Se conoce que los factores psicosociales son importantes en la decisión de la elección de tratamientos racionales. Sin embargo, se requiere una correlación con otras variables no biológicas para poder entender mejor la participación de estos factores, tomando en cuenta que 50 a 70 por ciento de estos síndromes responden satisfactoriamente a terapias físico-biológicas.<sup>1-5</sup>

### Definición

Como síndromes depresivos se conoce a una enti-

dad clínica ya definida específicamente con el criterio diagnóstico de la Universidad de Washington, que consta de ocho síntomas o grupos de síntomas. Un paciente debe presentar al menos cinco, por un periodo evolutivo clínico de más de un mes, para poder ser considerado dentro de esta categoría diagnóstica.<sup>6</sup>

El mencionado criterio incluye los siguientes ocho puntos:

1. Hiporexia o pérdida de peso
2. Insomnio o hipersomnia
3. Astenia y adinamia
4. Agitación o retardo psicomotor
5. Pérdida de interés en actividades usuales
6. Dificultad para concentrarse, pensamiento confuso
7. Sentimientos de reproche o culpabilidad
8. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, incluyendo el deseo de morir.

Los síndromes depresivos también incluyen otras manifestaciones descritas por Lesse,<sup>7</sup> que se podrían considerar atípicas, caracterizadas por epi-

Recibido: 28 de abril de 1982.

Aceptado: 8 de noviembre de 1982.

\* Unidad de Investigación Biomédica del Nordeste. Monterrey. Instituto Mexicano del Seguro Social.

sodios de irritabilidad, actos antisociales, comportamiento sexual impulsivo, actos sadomasoquistas, trabajo compulsivo, tendencia a accidentarse, farmacodependencias y dolor crónico en enfermos sin causas somáticas.

Por lo anterior y la diversidad de criterios diagnósticos, es necesario delimitar un marco preciso de referencia de diagnóstico clínico-psiquiátrico para evitar confusión en el proceso de investigación.<sup>8,9</sup> En la presente comunicación, se empleará el criterio diagnóstico de la Universidad de Washington ya descrito.

## Aspectos epidemiológicos

En los Estados Unidos de Norteamérica los síndromes depresivos graves que requieren el apoyo médico comprenden del 2 al 4 por ciento de la población general.<sup>10</sup> En el mismo país se ha calculado que las admisiones por depresiones corresponden a 23.3 por ciento del total de hospitalizaciones psiquiátricas.<sup>9</sup>

Los síndromes depresivos comprenden el diagnóstico psiquiátrico más común en la práctica médica general. En un estudio británico se encontró que 24 por ciento de los pacientes hospitalizados en hospital general sufrían al menos de depresión moderada.<sup>11</sup> Cassem y Hackett han informado que 30 por ciento de las peticiones para interconsulta psiquiátrica en el Hospital General de Massachusetts son por depresiones secundarias a enfermedad somática grave.<sup>12</sup>

En México los cuadros depresivos ocupan 16.6 por ciento de los pacientes hospitalizados en unidades psiquiátricas.<sup>13</sup> Una encuesta efectuada en el Hospital Español de la ciudad de México, demostró 66 por ciento de prevalencia de síndromes depresivos entre la población que acude a diversos tratamientos.<sup>14</sup> En el Centro de Salud Mental de la UNAM, se encontró que 48 por ciento de los diagnósticos en estudiantes universitarios, corresponderían a síndromes depresivos.<sup>15</sup>

En 32 historias clínicas psiquiátricas de pacientes tomados al azar del servicio de medicina física y rehabilitación del Hospital de Especialidades No. 21 del IMSS en Monterrey, se encontraron síndromes depresivos en 17 casos (54% de la muestra). La estadística más alta en México puede reflejar un criterio diagnóstico diferente al usado en los países anglosajones.<sup>16</sup>

## Clasificación de los síndromes depresivos

Hay dos tipos de clasificación moderna de la psicopatología depresiva: a) la clasificación clínica y b) la clasificación para propósitos de investigación. La clasificación más reciente clínica se puede consultar en el *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* en su tercera edición.<sup>17</sup> La clasificación para propósitos de investigación que se usará en el presente trabajo es la de Robins y Guze, que corresponde al criterio diagnóstico de depresión de la Universidad de Washington.<sup>6-18</sup>

Las depresiones son primarias cuando ocurren *de novo* sin historia psiquiátrica previa ni de problemas en otras áreas de la psicopatología como la farmacodependencia o la esquizofrenia, y sin antecedentes de enfermedad somática previa al episodio depresivo. La depresión primaria se subdivide en unipolar y bipolar. La depresión unipolar corresponde a la enfermedad maniaco-depresiva, que se describe como los trastornos psiquiátricos en que alternan episodios idénticos a las depresiones primarias unipolares con episodios o fases clínicas maníacas que duren al menos una semana y que incluyan al menos tres de las siete características siguientes:

1) hiperactividad; 2) taquialia; 3) fuga de ideas o taquipsiquia; 4) megalomanía o autoestima inflada; 5) necesidad disminuida para dormir; 6) imposibilidad para concentrarse (fácilmente distraíble con estímulos irrelevantes; 7) aumento excesivo en actividades que tienen mucho potencial autodestructivo, sin capacidad para reconocer los riesgos (giro de cheques sin fondos, indiscreciones sexuales, manejo a alta velocidad).<sup>17,18</sup>

Las depresiones secundarias serían las asociadas a patología psiquiátrica no afectiva (esquizofrenia, síndromes orgánicos cerebrales, trastornos del carácter) y aquellas subsecuentes a enfermedades médicas o quirúrgicas (cáncer, infecciones, colostomías, amputaciones). Esta taxonomía evita las polémicas generadas por las otras clasificaciones, que se basan en consideraciones etiológicas (como factores predisponentes y precipitantes), tales como las dicotomizaciones endógeno/reactiva y neurotíco/psicóticas.

## Los modelos conceptuales de los síndromes depresivos

Existen cinco escuelas de pensamiento psiquiátrico y doce modelos que tratan de explicar aspectos etiológicos. Se sintetizan en el cuadro 1.

## La hipótesis monoaminérgica en los síndromes depresivos

El espacio intersináptico es el lugar que enlaza la información entre neuronas a través de sustancias neurotransmisoras. Se supone que el talante se mantiene estable gracias a la concentración constante de éstas sustancias en el espacio intersináptico. Hay evidencia clínica experimental de alteraciones cuantitativas de las monoaminas en los estados depresivos. Las monoaminas implicadas en el control del estado de ánimo se encuentran localizadas sobre todo en los ganglios basales, sistema límbico, hipotálamo y sistema reticular activador. Las monoaminas posiblemente implicadas se enlistan, con su localización anatómica en el cuadro 2.<sup>21</sup>

Cuadro 1. Modelos conceptuales de los síndromes depresivos.

| Escuela        | Modelo                                       | Mecanismo                                                                                                       |
|----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Psicoanalítica | Agresión internalizada <sup>19,20</sup>      | Conversión de instinto agresivo en afecto depresivo                                                             |
|                | Pérdida objetal <sup>21-23</sup>             | Separación: suspensión de un enlace afectivo                                                                    |
|                | Pérdida de la autoestima <sup>24</sup>       | Imposibilidad de alcanzar metas del yo ideal                                                                    |
|                | Ambiente cognoscitivo negativo <sup>25</sup> | Desesperanza                                                                                                    |
| Conductista    | Incapacidad aprendida <sup>26</sup>          | Estimulación aversiva incontrolada                                                                              |
|                | Pérdida del refuerzo <sup>27-29</sup>        | Recompensa del papel de enfermo                                                                                 |
| Sociológica    | Sociológico <sup>30</sup>                    | Pérdida del <i>status</i> social                                                                                |
| Existencial    | Existencial <sup>31</sup>                    | Pérdida del "sentido" de la vida                                                                                |
| Biológicas     | Bioquímica <sup>32-35</sup>                  | Cambios en la neurotransmisión monoaminérgica                                                                   |
|                | Neurofisiológica <sup>36-38</sup>            | Hiperexcitación secundaria a acumulación intraneuronal de sodio                                                 |
|                |                                              | Dominancia colinérgica                                                                                          |
|                |                                              | Deterioro reversible de mecanismos diencefálicos de reforzamiento                                               |
|                | Genéticas <sup>39-55</sup>                   | Transmisión hereditaria ligada al cromosoma X, autosómica dominante, poligénica, autosómica recesiva            |
|                | Extológicas <sup>56-69</sup>                 | Reacciones biológicas a la separación; características de especie. Adaptado de Akiskal y McKinney <sup>70</sup> |

Cuadro 2. Hipótesis monoaminérgica de los síndromes depresivos.

| Noradrenalina | Serotonina                     | Acetilcolina                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dopamina                                                                                    |
|---------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hipotálamo    | Glándula pineal;<br>hipotálamo | Núcleo caudado;<br>núcleo ventral;<br>basal talámico<br>y posteromedial;<br>cuerpo geniculado<br>lateral, hipocampo;<br>núcleo coclear;<br>células piramidales<br>de corteza cerebral<br>y tallo;<br>sistema reticular<br>activador, fibras<br>aférentes visuales<br>y auditivas | <i>Neostriatum;</i><br><i>nucleus accumbens;</i><br><i>tuberculum</i><br><i>olfactorium</i> |

La sobreactividad de la dopamina también se ha relacionado con los síndromes esquizofrénicos.<sup>72-74</sup> Una disminución del transmisor ácido gamma-aminobutírico ha sido informada en sujetos deprimidos.<sup>75,76</sup>

La idea de que las aminas biogénicas pudieran estar implicadas en los trastornos afectivos surgió en 1950, cuando se empezó a usar la reserpina en el tratamiento de la hipertensión y de los síndromes esquizofrénicos. El efecto sedante y la depresión psicomotora causados por la reserpina se atribuyeron a depleción de dopamina, serotonina y noradrenalina, provocada al romperse los gránulos de almacén o vesículas en las neuronas presinápticas.<sup>71</sup> Ratas reserpinizadas con depresión conductual tratadas adicionalmente con los precursores de serotonina y de noradrenalina (5-hidroxitriptofano y dihidroxifenilalanina respectivamente) en dosis altas se recuperan.

En la misma década de los 50 se introdujo la hidrazida del ácido isonicotínico (iproniazida) en el tratamiento de pacientes tuberculosos; como efecto colateral se observaron fenómenos euforizantes. Este efecto se explicó por inhibición de la monoamina oxidasa (MAO), la enzima que cataboliza las aminas en el sistema nervioso central.<sup>77-79</sup>

El metabolismo de noradrenalina, serotonina y dopamina se encuentra alterado en pacientes con depresiones primarias, a juzgar por las concentraciones bajas de sus productos metabólicos finales en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el plasma sanguíneo o la orina. El metabolito final de la noradrenalina se encuentra en cantidades subnormales en pacientes bipolares en fase depresiva, en quienes se han descrito concentraciones bajas de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en los citados líquidos biológicos.<sup>80-84</sup> En pacientes con características depresivas más graves, la concentración del metabolito final de la serotonina (ácido 5-hidroxi-indolacético) en el LCR se encuentra baja; este signo podría servir como marcador de predicción de conducta suicida.<sup>85-88</sup>

Se han encontrado también concentraciones anormalmente bajas del metabolito final de la dopamina, el ácido homovanílico, en el LCR de pacientes deprimidos retardados.<sup>89-91</sup>

Otras pruebas clínicas experimentales han informado los efectos inductores de fases maníacas en pacientes bipolares con dosis altas de L-dopa, o sea el metabolito precursor de dopamina y noradrenalina.<sup>92-94</sup> Paralelamente, la introducción de la terapéutica con los derivados tricíclicos de las fenotiazinas (imipramina y amitriptilina) en depresiones primarias (unipolares y bipolares) provocó episodios maníacos, pero solamente en los pacientes bipolares.<sup>95-97</sup>

Estos datos condujeron a la formulación de una hipótesis relacionando una baja cuantitativa de las monoaminas (dopamina, serotonina, y noradrenalina) en las depresiones unipolares y bipolares y una sobreactividad de la última en las fases maníacas de los pacientes bipolares (maníaco-depresivos).<sup>70</sup> La deficiencia de serotonina sería un factor predisponente,<sup>70</sup> mientras que la noradrenalina (y su precursor dopamina) estarían invo-

lucrados en el cambio hacia las fases maníacas, al través de aumento de su síntesis o de hipersensibilidad del receptor noradrenérgico postsináptico.<sup>98-101</sup> Glowinski y Axelrod<sup>99</sup> mostraron en cerebros de rata que el posible efecto de los tricíclicos estaba relacionado con su propiedad bloqueadora del transporte de la noradrenalina a la neurona presináptica permitiendo a la neuroamina estimular al receptor postsináptico durante tiempo más largo.

Acerca del empleo del triptofano en el tratamiento de depresiones primarias los informes son contradictorios.<sup>102-109</sup> Sin embargo, la potenciación del triptofano por los antidepressivos tricíclicos y los inhibidores de la MAO ha dado lugar a resultados positivos.<sup>110-112</sup>

Se infiere que cuando hay respuesta al triptofano, prevalece deficiencia específica de serotonina, en tanto que en individuos resistentes existe actividad disminuida de dopamina o noradrenalina (o ambas), lo cual concuerda con la hipótesis de que existen varios subgrupos, de acuerdo con la deficiencia de un neurotransmisor específico.

Otra forma de probar la hipótesis aminérgica es empleando compuestos que bloquean la síntesis de estas sustancias y observando su efecto en el talante en mamíferos y en humanos. Los experimentos han sido conducidos en grupos pequeños de pacientes o animales. Los pocos informes que hay acerca del empleo experimental de la alfa-metilparatirosina (bloqueador de la hidroxilasa de la tirosina, enzima limitante de la síntesis de dopamina y noradrenalina) demuestran, además de su efecto antihipertensivo, inducción de sedación e inhibición motora, más leve que la causada por la reserpina, en ratas y monos.<sup>94,113</sup> Los informes en humanos son depresión leve y disminución de la sintomatología en pacientes bipolares en fase maníaca.<sup>114,115</sup> La prueba última de la hipótesis noradrenérgica en la manía sería la disminución de la sintomatología en maníacos tratados con ácido fusárico (bloqueador de la hidroxilasa beta de la dopamina, la enzima que inhibe la síntesis de noradrenalina en el cerebro). Sin embargo el uso de esta sustancia no alteró en modo alguno la evolución clínica de los pacientes bipolares en fase maníaca.<sup>116</sup>

### Hipótesis neurofisiológica

Tiene tres aspectos, uno de ellos derivado de la hipótesis aminérgica, en el sentido de predominancia de la acetilcolina a nivel de distribución sináptica en el sistema nervioso central, o sea del superávit de un neurotransmisor, en tanto que las otras dos postulan un déficit, ya sea en la distribución del sodio intra y extracelular que conduciría a hiperexcitación neuronal, o en la función neuroendocrina del eje hipotálamo-hipofisario.

#### *Predominio colinérgico*

La acetilcolina es el neurotransmisor más distri-

buido a nivel del sistema nervioso central y periférico.<sup>71</sup> Janowsky propuso, con base en varias evidencias experimentales, que los síndromes depresivos se debían a hiperactividad colinérgica en el cerebro. Esta hipótesis se complementa con la de la manía, como enfermedad por hiperexcitación noradrenérgica. La evidencia se basa en los efectos depresores de la fisostigmina en normales,<sup>117</sup> maniáticos,<sup>118-119</sup> pacientes intoxicados con mariguana<sup>120</sup> y metilfenidato.<sup>120,121</sup> En experimentos efectuados en ratas la fisostigmina revierte los efectos causados por el metilfenidato,<sup>122</sup> ya que la fisostigmina es un agente colinomimético que inhibe la acetilcolinesterasa, produciendo un efecto equivalente al de la estimulación de las neuronas colinérgicas.<sup>123</sup>

De este modo parte del efecto terapéutico de los antidepresivos tricíclicos se debería también al efecto anticolinérgico.<sup>124</sup> Sin embargo, los inhibidores de la MAO no tienen efecto anticolinérgico y la amitriptilina, que es un potente bloqueador colinérgico,<sup>124</sup> está implicada en la inducción de manía.

### *Alteración electrolítica*

El alcohol, después de varios días de ingestión, continua causando un estado caracterizado por hiperactividad autonómica, agitación psicomotora, confusión mental, insomnio,<sup>125,126</sup> o bien un estado depresivo.<sup>127</sup> Como mecanismo se postula un aumento de la permeabilidad de la membrana neuronal al catión sodio, lo que ocasionaría incremento del sodio intraneuronal y disminución del umbral de despolarización.<sup>128-132</sup> Este trastorno del metabolismo del sodio estaría implicado en suicidios en pacientes alcohólicos, en depresiones unipolares y en la manía. El trastorno metabólico diferiría en grado, acumulándose más sodio en la manía.<sup>130,131,134</sup> En esta base es que se recomiendan diuréticos como coadyuvantes de los antidepresivos en las depresiones por abstinencia alcohólica.<sup>135-137</sup> Desde el punto de vista endocrinológico presta fuerza a esta teoría el hecho de que el trastorno mental más frecuente en estados de secreción anormalmente alta de cortisol (enfermedad de Cushing) sea la depresión,<sup>138-141</sup> gracias a retención intracelular de sodio.<sup>142</sup> Hay informes recientes que ligan los estados depresivos a aumentos en la producción de cortisol.<sup>143-145</sup> El efecto del carbonato de litio en ciertos síndromes depresivos y en manía podría estar ligado a su reemplazo del sodio intraneuronal, estabilizando el potencial de membrana y el umbral despolarizante.<sup>146-148</sup>

*Disfunción neuroendocrinológica.* Se informan anomalías en prácticamente todas las facetas fisiológicas del eje hipotálamo-hipófisis, y retroalimentación de los factores liberadores de la prolactina, hormona de crecimiento, hormona estimulante de la tiroides, corticotrófica, luteinizante y folículoestimulante.

### *Fisiopatología del eje hipotalámico-hipofisario-*

*corticosuprarrenal.* Muchos investigadores han informado anomalías de este eje funcional (HHC) en proporciones notables con depresiones primarias (unipolares y bipolares). La evidencia acumulada a la fecha incluye las siguientes:

1. Concentraciones moderadamente elevadas de cortisol en plasma.<sup>149-154</sup>
2. Secreción de cortisol aumentada con aumento en el número de episodios secretorios y en el tiempo de secreción.<sup>150</sup>
3. Concentración urinaria elevada de cortisol.<sup>152, 154, 155</sup>
4. Ritmo circadiano alterado, con secreción activa de cortisol durante la tarde, cuando la secreción normalmente es mínima.<sup>149-152</sup>
5. Resistencia a la reducción de la concentración plasmática de cortisol.<sup>151-154, 156, 159</sup> y a la supresión de la secreción de la hormona por la dexametasona.

Brown y colaboradores encontraron que 40 por ciento de pacientes con depresión unipolar exhibían un escape con 2 mg de dexametasona en administración nocturna, independientemente de historia familiar, síntomas o medicamentos.<sup>159</sup> Carroll y colaboradores, por su parte, encontraron que siete de ocho pacientes con depresión bipolar y 50 por ciento de pacientes con depresión unipolar mostraron escape temprano de la prueba de supresión con dexametasona administrada en la noche, sin relación con medicamentos o tiempo de hospitalización.<sup>152</sup> Schlesser y Winokur informaron resultados similares a los de Brown, con 45 por ciento de escape a supresión de dexametasona en unipolares y 85 por ciento en bipolares.<sup>160</sup> Subsecuentemente se encontró escape de la supresión por dexametasona en 50 por ciento de los pacientes con depresión primaria.<sup>161</sup>

La hipótesis neurofisiológica es continuación conceptual y experimental de la aminérgica. Davis y Hollister postulan una actividad neurofisiológica disminuida de la noradrenalina como parte de la respuesta anormal del eje hipotálamo-hipófisis-corticosuprarrenal (HHC) en síndromes depresivos.<sup>145</sup> En efecto, en una muestra de 42 pacientes primarios (bipolares y unipolares) hubo una correlación baja pero significativa entre bajos niveles de MHPG en el líquido cefalorraquídeo (LCR), de cortisol basal (4:00 pm) y después de administración de dexametasona (8:00 pm).<sup>146</sup> Como sólo una parte del MHPG urinario (20%) proviene del cerebro, no se pueden correlacionar válidamente los dos valores (orina y LCR).<sup>162</sup> Otras investigaciones<sup>162-173</sup> implican a los neurotransmisores serotonina y acetilcolina con la actividad del eje HHC al igual que a la adrenalina.<sup>166, 172, 174</sup>

Hollister y Davis,<sup>145</sup> infieren un papel inhibitorio de la noradrenalina sobre el eje HHC, al igual que Scapagnini y Steiner,<sup>166, 169</sup> mientras que la acetilcolina y la serotonina tendrían influencia facilitadora en el eje HHC.<sup>163-173</sup> El experimento de Sachar,<sup>175</sup> administrando sulfato de dextroanfetamina intravenosamente a un grupo de depri-

midos con escape a la prueba de supresión con dexametasona, redujo la secreción de cortisol en once deprimidos. El autor interpreta el fenómeno como estimulación de neuronas noradrenérgicas que inhibirían la secreción del factor liberador de la corticotropina (FLC) y por consiguiente reducirían la concentración de corticotropina y del cortisol plasmático.<sup>175</sup> Esto apoya la tesis de Davis y Scapagnini; sin embargo, la influencia de la estimulación dopaminérgica, también causada por la dextroanfetamina, tiene que descartarse a nivel del hipotálamo.<sup>176,177</sup>

*Anormalidades del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo.* Pacientes deprimidos exhiben anomalías en la respuesta inducida por el factor liberador de la tirotropina (FLT) en la secreción de hormona estimulante de la tiroides (HET), con una respuesta más baja en personas testigos.<sup>178-180</sup> Este fenómeno es atribuido a niveles altos de cortisol previos a esta alteración del control retroalimentario tiroideo.<sup>181</sup> Gold y Goodwin encontraron una correlación negativa en seis pacientes, 24 por ciento de un grupo de deprimidos unipolares, entre los niveles de ácido 5-hidroxi-indolacético en el LCR y la respuesta de la HET,<sup>182</sup> lo que se interpreta como una actividad incrementada de serotonina en este subgrupo de unipolares. Brambilla y Winokur,<sup>182-184</sup> han informado respuestas disminuidas de HET a administraciones repetidas de FLT en pacientes deprimidos comparados con normales y esquizofrénicos.<sup>185</sup> En un estudio más completo, que incluyó otro tipo de estímulos endocrinológicos encontraron que un tercio de un grupo de deprimidos primarios que recibieron FLT exhibieron una respuesta de menos de 6  $\mu$ U/ml de HET (muy baja), sin que existiese relación entre la baja respuesta secretoria y la gravedad de los síntomas depresivos. Ha sido propuesta una interacción entre la actividad noradrenérgica y la función tiroidea, si bien no hay evidencia en la literatura de que exista un efecto inhibitorio noradrenérgico sobre el FLT. La interpretación de estos datos se complica al descubrirse que la triyodotironina potencializa los efectos antidepresivos de los tricíclicos en pacientes deprimidos primarios que no responden a estos últimos administrados solos.<sup>186</sup>

*Alteraciones en la secreción de prolactina.* El interés en examinar el papel de la prolactina en los síndromes depresivos surgió del descubrimiento que dos de las drogas que causan depleción de catecolaminas (reserpina y alfa-metil-dopa) inducen niveles significativos de secreción de esta hormona.<sup>186</sup> Horrobin<sup>187</sup> y Sachar<sup>188</sup> han informado niveles plasmáticos de prolactina elevados en varios tipos de pacientes deprimidos. Carroll ha encontrado hipersecreción nocturna y niveles diurnos más cercanos a los normales,<sup>189</sup> si bien otros han informado niveles basales plasmáticos normales,<sup>188, 190</sup> o niveles elevados en la tarde.<sup>191</sup> Tanto los neurolepticos y antidepresivos tricíclicos inducen aumento de secreción de prolactina.<sup>190,192</sup> No se encontraron informes de experimentos con inhibi-

dores de la MAO. Nuevos antidepresivos como la dibenzepina, sistemáticamente inducen elevación de la prolactina, lo que contrasta con otros como el bupropion y la nomifensina, que con su efecto antidepresivo inducen baja secreción de la hormona.<sup>193</sup> Evidencia reciente sugiere que la misma podría estar implicada en la respuesta terapéutica tardía de pacientes con psicosis postparto tratadas con neurolepticos.<sup>194</sup> No está claro si estas acciones tienen que ver con la influencia de la hormona sobre los receptores dopaminérgicos en el sistema límbico.<sup>198</sup>

*Alteraciones en la secreción de hormona del crecimiento.* Sachar<sup>195</sup> informó que la respuesta secretora de esta hormona a la hipoglucemia en individuos deprimidos era semejante a la que prevalece en sujetos testigos, lo que contradice informes de diferencias significativas de investigaciones no controladas.<sup>196</sup>

Langer<sup>197</sup> informó la secreción disminuida de la hormona del crecimiento (HC) en ocho depresivos endógenos subsecuente a la estimulación con anfetaminas, de una muestra que incluía 22 pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos (siete deprimidos reactivos) y un grupo testigo de 21 sin enfermedad psiquiátrica ni física. Los normales y los otros pacientes psiquiátricos (sin los endógenos) respondieron con aumento de HC a la estimulación con anfetamina. Brambilla<sup>183</sup> y Maeda<sup>198</sup> han obtenido respuestas altas de HC con el FLT, el primero de 71 y el segundo 61.5 por ciento en grupos de pacientes unipolares y bipolares.

Brown<sup>199</sup> observó una respuesta intensa de HC en diez de doce sujetos normales (83.3%) tratados con 20 mg de metilfenidato, mientras que en sólo uno de doce tratados con placebo la respuesta fue de la misma magnitud; ocho de los diez pacientes que exhibieron aumento de HC evidenciaron talante hipomaniaco, en tanto que en ninguno de los que no respondieron con aumento de HC se indujo hipomanía. Es importante señalar que la L-dopa es un inductor de hipomanía tanto en normales como en pacientes bipolares<sup>202,204,205,206</sup> y que el sistema dopaminérgico es estimulado por el metilfenidato, por lo que es posible inferir un papel estimulador de este sistema en la secreción de HC y en el proceso de cambio de episodios depresivos a hipomaniacos, como se mencionó anteriormente. Es de hacer notar que tanto el metilfenidato como la anfetamina se consideran agonistas dopaminérgicos. Ya que el experimento de Langer, con anfetamina, arroja resultados opuestos a los de Brown obtenidos con metilfenidato, se concluye que son necesarios estudios más rigurosos en el control de variables que influyen en la secreción de HC.

*Alteraciones en la secreción de gonadotropinas.* La secreción de hormona luteinizante es regulada por el factor liberador de la hormona luteinizante (FLHL) sintetizado en el hipotálamo. El papel de los neurotransmisores dopamina y catecolaminas no ha sido aclarado en humanos. Un informe de Altman y otro de Sachar y asociados, en pacientes

del sexo femenino deprimidos (primarios), mostró niveles plasmáticos bajos de hormona luteinizante.<sup>204,205</sup> Las catecolaminas y la dopamina están implicadas en la secreción de hormona luteinizante (HL) y folículo estimulante (HFE) en ratas.<sup>206</sup> La influencia de estos neurotransmisores a nivel hipotalámico, en relación a su posible papel modulador de la secreción de los factores liberadores de HFE y HL en humanos, es objeto de especulación. Hallazgos semejantes a los encontrados por Altman y Sachar han sido informados por Brambilla y asociados<sup>189</sup> en 16 pacientes deprimidos (unipolares y bipolares); los niveles basales plasmáticos de HFE y de HL fueron más bajos que lo normal. En un estudio de Davis, realizado en 1982<sup>184</sup> se encontró una respuesta exagerada a la estimulación con factor liberador de las gonadotropinas en pacientes deprimidos unipolares. La diferencia con los resultados del trabajo de Brambilla<sup>189</sup> es la edad promedio de  $34.1 \pm 2.6$  en el experimento de Davis. Falta correlacionar los hallazgos exagerados con la estimulación hormonal y los niveles basales plasmáticos disminuidos de las gonadotropinas con otros índices del metabolismo de las monoaminas.

#### Comentarios acerca de las hipótesis bioquímica y neurofisiológica

No es posible aceptar sin crítica varios hechos e inconsistencias de estas hipótesis.

a) Muchas son extrapolaciones de experimentos efectuados en animales; pero aun en los mismos surgen contradicciones. Por ejemplo, la depleción de catecolaminas inducida por reserpina es revertida por las anfetaminas, sugiriendo que la remoción no involucra reservas funcionales a nivel presináptico.

¿Es la depresión por reserpina un retardo psicomotor idéntico a los síndromes depresivos humanos espontáneos? La respuesta es negativa. Razonomos con modelos aproximados fenomenológicamente y en animales.

b) El otro argumento en contra es la posibilidad de que los cambios encontrados en las catecolaminas sean respuestas finales inespecíficas al síndrome general de adaptación, inducido por stress, sin que tengan correlación alguna con la etiología de los síndromes depresivos. En lenguaje lógico ésta sería una falacia *post hoc, ergo propter hoc*. Cabe la posibilidad que las terapias biológicas sólo contribuyan a activar sistemas neuronales que median respuestas de emergencia tendientes a reestablecer la homeostasis, sin tener relación alguna a cómo hipofuncionaron o hiperfuncionaron en la depresión o la manía.

c) Los fármacos usados en la terapia de síndromes depresivos (unipolares y bipolares) inducen cambios metabólicos inmediatos detectables; sin embargo, la estabilización psiquiátrica (homeostasis) se logra después de un periodo de 10 a 15 días.

d) Fármacos como la cocaína y metilfenidato,

que actúan favoreciendo la función de las catecolaminas, al igual que los antidepresivos tricíclicos, no funcionan como antidepresivos eficaces en la práctica clínica.

e) La utilización de precursores de las catecolaminas (L-dopa) e indolaminas (L-triptófano) ha producido resultados contradictorios. En algunos casos inducen sedación y en otros excitación.

f) Ha habido multitud de informes recientes en experimentos con controles de alteraciones en los sistemas retroalimentarios endocrínicos en pacientes deprimidos. Las proporciones de respuestas anormales varían. El consenso es que la alteración endocrinológica refleja una alteración neurofisiológica a nivel del sistema límbico, cuyo camino final es el eje hipotalámico-hipofisario, cuyos polipéptidos (factores liberadores) reciben influencias reguladoras de neuronas inhibidoras (noradrenalina) o facilitadoras (serotonina, acetilcolina). La actividad disminuida de la noradrenalina a nivel sináptico aumentaría la secreción de HACT y cortisol por su papel inhibitor en la secreción del FLC. Una actividad incrementada de la serotonina induciría un bloqueo de la respuesta de HT al FLT en pacientes deprimidos. Es difícil la interpretación de numerosos informes basados en diferentes técnicas de estimulación (FLT, HGT, dexametasona, hipoglicemia, fármacos y precursores de monoaminas), con distintas técnicas de medición, con diferentes cantidades de estimuladores, número de estimulaciones y falta de seguimiento por periodos considerables, para obtener información si en subsecuentes recaídas los fenómenos alterados persisten. La prueba de supresión de la dexametasona que diferencia a un subgrupo considerable de unipolares (45 a 50%) y bipolares (85 a 88%), hasta ahora ha sido de los informes más fundamentados consistentemente.<sup>151-154,186,159</sup> La heterogeneidad en respuesta alterada endocrinológica puede corresponder a una genética.<sup>160,161</sup> La importancia de estos hallazgos radica en poder diferenciar los síndromes depresivos por su patofisiología, no por su sintomatología y en base a su alteración establecer la terapia específica. Aspectos tan importantes como los terapéuticos son los preventivos; se puede determinar el riesgo mórbido en los familiares de los pacientes, establecer consejo genético premarital y difundir los factores sociales o ambientales desencadenantes o la dinámica intrafamiliar o intrapsíquica pre-disponente. Otra área de aplicación sería la medicina del trabajo para distinguir el grado de incapacidad o simulación psicológica del síndrome.

#### Hipótesis genética de los síndromes depresivos

Hay información considerable que sugiere que entre los factores etiológicos de la enfermedad unipolar y bipolar los genéticos sean determinantes. Kraepelin,<sup>207</sup> quien separó fenomenológicamente la depresión bipolar (maniaco-depresiva) de la unipolar (melancolía) informó desde principios de siglo de su ocurrencia familiar. Subsecuentemente otros autores han informado datos que apoyan

Cuadro 3. Estudios en gemelos de síndromes depresivos.

| Autor                          | Año  | Tipo de depresión | Monocigotos |                | Dicigotos  |                |
|--------------------------------|------|-------------------|-------------|----------------|------------|----------------|
|                                |      |                   | Núm. pares  | Concordancia % | Núm. pares | Concordancia % |
| Luxenburger <sup>218,214</sup> | 1930 | Bipolar           | 4           | 75             | 13         | 0              |
| Rosanoff <sup>212</sup>        | 1935 | Bipolar           | 23          | 70             | 67         | 16             |
| Kallman <sup>215</sup>         | 1953 | Bipolar           | 27          | 96             | 58         | 26             |
|                                |      | Unipolar          |             | 61             |            | 7              |
| Slater <sup>218</sup>          | 1953 | Bipolar           | 3           | 67             | 13         | 23             |
|                                |      | Unipolar          | 5           | 40             | 17         | 24             |
| Da Fonseca <sup>216</sup>      | 1959 | Combinados        | 21          | 71             | 39         | 38             |
| Harvald y Hauge <sup>217</sup> | 1965 | Bipolar           | 15          | 67             | 40         | 5              |
| Kringle <sup>218</sup>         | 1967 | Bipolar           | 6           | 33             | 20         | 0              |
| Pollin <sup>219</sup>          | 1969 | Combinados        | 24          | 4              | 58         | 0              |
| Allen <sup>220</sup>           | 1974 | Bipolar           | 5           | 20             | 15         | 0              |
|                                |      | Unipolar          | 10          | 40             | 19         | 0              |

fuertemente la participación genética en la etiología de la enfermedad maniaco-depresiva y las depresiones unipolares (endógenas).

La probabilidad (riesgo mórbido) de padecerla una persona en el transcurso de su vida es de 1.32 a 3.58 por ciento para la enfermedad depresiva unipolar y de 0.77 a 0.80 por ciento para la bipolar.<sup>208-212</sup> El riesgo entre los familiares de primer grado en la enfermedad unipolar es de 16 por ciento y de 35 por ciento para la bipolar. La concordancia entre gemelos es más grande para los pares monocigotos (unipolar 43% y bipolar 74%) que para los dicigotos (unipolar 19%, bipolar 17%).<sup>202-208</sup> (cuadro 3).

Como se puede observar en el cuadro 3, la concordancia de gemelos monocigotos para síndrome depresivo varía de 4 a 96 por ciento y la concordancia entre dicigotos, entre 0 y 38 por ciento. Además, 43 por ciento de los gemelos monocigotos son discordantes para enfermedad depresiva y 28 por ciento discordantes para depresión bipolar, mientras que 60 por ciento son discordantes para enfermedad depresiva unipolar, por lo que los factores ambientales son evidentemente importantes para explicar las discrepancias en la discordancia.

La depresión primaria unipolar muestra una heterogeneidad clínica y familiar diversa,<sup>208-209</sup> en tanto que la bipolar no.<sup>208,211</sup>

Hay varias formas de enfocar la investigación de factores genéticos en los síndromes depresivos: a) la incidencia en pares monocigóticos y dicigóticos; b) ligamiento de genes adyacentes del cromosoma X (ceguera a los colores, tipo sanguíneo

Xg); c) incidencia diferencial en los dos sexos; d) transmisión de susceptibilidad a comienzo temprano o tardío del padecimiento o la transmisión de respuesta farmacoterápica (litio); e) correlación con transmisión de otros genes (HLA, G6FD, MAO, proteína Xm).

Hay evidencia de heterogeneidad genética en la enfermedad bipolar y unipolar. En la depresión bipolar se encuentran informes de investigaciones minuciosas que indican un subgrupo con transmisión dominante ligada al sexo y otro autosómico dominante. La explicación para otro tipo de transmisibilidad demostrada en grupos familiares es materia de especulación. La penetrancia incompleta explicaría los riesgos mórbidos en familiares por abajo de 50 por ciento (lo cual es plausible), y para los bipolares esporádicos con padres sanos. Se acepta la posibilidad de herencia poligénica o multifactorial, en la que hay acumulación genética de un grupo disperso en el genoma y el fenotipo, evidenciándose por el impacto de factores adversos ambientales; como ejemplo en humanos está la transmisión de la diabetes mellitus. La posibilidad (a nivel teórico) de un gen autosómico dominante con grados variables de umbrales expresivos fenotípicos (depresión leve, depresión unipolar o bipolar moderada a grave) desencadenados en su expresividad por factores ambientales adversos, es una posibilidad que explicaría la heterogeneidad clínica encontrada sobre todo en los síndromes unipolares.

Las referencias bibliográficas citadas en este trabajo pueden obtenerse solicitándolas directamente al autor.