

## ASPECTOS NEUROQUÍMICOS DE LA DEPRESIÓN Y LA ESQUIZOFRENIA

Amira del Rayo Flores Urbina

Centro de Ciencias Fisiológicas

Instituto de Ciencias

Universidad Autónoma de Puebla

Varias investigaciones fisiológicas y neuroquímicas han demostrado que existe una estrecha dependencia entre la actividad eléctrica de las células nerviosas y sus mecanismos bioquímicos. Se sabe que modificaciones de la actividad eléctrica de neuronas o grupos de neuronas modifican significativamente el funcionamiento de circuitos neuronales y con ello la operación de los sistemas motor, sensorial o vegetativo. Es por ello posible establecer algunas explicaciones neuroquímicas en el difícil terreno de la relación entre sistema nervioso y conducta, especialmente en lo referente a los desórdenes psiquiátricos.

En la sociedad moderna existen varias condiciones ambientales (crisis económica, desempleo, stress, etcétera) que predisponen a la manifestación de problemas conductuales, tales como la depresión y la esquizofrenia. Para abordar el análisis de estos procesos, es importante además de considerar toda una serie de factores psicológicos y sociales, tener en cuenta elementos de orden biológico que constituyen parte esencial de la explicación acerca del origen y la evolución de estos padecimientos. Desde este punto de vista, es especialmente importante tener en consideración algunos procesos referentes a la comunicación entre circuitos de neuronas, la cual depende de un delicado balance metabólico.

Las células nerviosas o neuronas se comunican entre sí a través de moléculas llamadas neurotransmisores. Por eso es importante el ciclo de vida de estas sustancias. Todas cuentan con un pro-

ceso de síntesis (dentro de las neuronas), liberación hacia otra célula, acción sobre los receptores de la célula que recibe el mensaje y, por último, su destrucción o recaptura.

### La depresión

En el caso de la depresión se han identificado dos moléculas neurotransmisores altamente relacionadas con esta conducta: la serotonina y la noradrenalina (norepinefrina). Ambas son sintetizadas en regiones que controlan la conducta emocional, como el hipotálamo y el hipocampo. Debido a su efecto normal de producir un tono emocional equilibrado, se descubrió que estas sustancias desempeñan un papel importante en la depresión cuando, en un estudio realizado en 1950 con la reserpina (fármaco antihipertensivo), los investigadores observaron que el 15% de los pacientes habían desarrollado una depresión que no mostraban antes de comenzar el tratamiento. Este descubrimiento se corroboró con estudios realizados en paralelo en diversos animales, en los cuales la reserpina provocó un síndrome semejante a la depresión con retardo motor y sedación.

Bernard Brodie y colaboradores encontraron que la reserpina eliminaba del espacio sináptico a las substancias neurotransmisores serotonina y noradrenalina.

Casi al mismo tiempo, algunos médicos que atendían pacientes con tuberculosis, observaron que un nuevo fármaco, la iproniacida, provocaba reaccio-

nes de euforia. Los tuberculosos sometidos a este tratamiento cambiaban de conducta, se volvían activos y optimistas y comenzaban a descuidar sus medidas de reposo. Este medicamento comenzó a administrarse a pacientes deprimidos no tuberculosos y se observó una franca mejoría de los síntomas depresivos.

Cuando se hicieron estudios más profundos sobre su acción, se descubrió que la iproniacida provocaba un aumento del nivel de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) en el sistema nervioso central. Actualmente se sabe que este aumento de aminas cerebrales se debe a que inhibe a una enzima que las oxida y por tanto las desactiva; la monoaminoxidasa (mejor conocida como MAO).

### Depresión y aminas cerebrales

Los investigadores se encontraban así con un medicamento que disminuía las aminas en el sistema nervioso central (la reserpina) y que provocaba depresión, y con otro fármaco, la iproniacida, que tenía un mecanismo de acción y efecto contrarios: aumento de las aminas y mejoría de las depresiones. Con base en estos hallazgos se dedujo que las depresiones son producidas por una disminución en el nivel de aminas cerebrales, principalmente serotonina y las catecolaminas noradrenalina y dopamina (véase la figura 1).

La idea de que los inhibidores de la MAO ejercen su acción terapéutica incrementando la disponibilidad de serotonina y aminas biogénicas se vio confirmada con el descubrimiento de otra clase de antidepresivos, los compuestos tricíclicos: imipramina, desipramina y amitriptilina. Estos agentes bloquean la recaptura activa del transmisor liberado por neuronas serotonérgicas y noradrenérgicas, prolongando el periodo durante el cual la serotonina y la noradrenalina permanecen y actúan en el espacio sináptico. Así, ambas clases de antidepresivos, los inhibidores de la MAO y

los antidepresivos tricíclicos, afectan la recaptura o acumulación de noradrenalina y serotonina.

Todas estas observaciones proporcionaron evidencias circunstanciales en favor de la idea de que la transmisión sináptica mediada por aminas cerebrales está alterada en la depresión. Sin embargo, la hipótesis de las catecolaminas, como es referida esta idea, presenta algunas fallas ante un número importante de fenómenos clínicos. Por ejemplo, la mejoría de los pacientes cuando se administran inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos es aproximadamente igual, aun cuando la acción bioquímica de algunos inhibidores de la MAO es lenta, mientras que los agentes tricíclicos bloquean rápidamente los sistemas de recaptura para serotonina y noradrenalina. Además, los antidepresivos tricíclicos varían ampliamente en su capacidad relativa para bloquear la recaptura de serotonina y noradrenalina, sin embargo, su eficacia clínica en pacientes deprimidos es semejante. Por otra parte, en algunos pacientes deprimidos el comienzo de la enfermedad no está asociado con disminución, sino con incremento en el nivel de noradrenalina en el fluido espinal y plasma, y el tratamiento lleva a una reducción a su nivel normal.

Parece haber un consenso general de que la hipótesis de las catecolaminas no es totalmente válida en su forma inicial simple, que la reducción de catecolaminas lleva a la depresión, y la elevación a la euforia. Probablemente no existe una relación sencilla entre catecolaminas y depresión.

Es importante destacar que las alteraciones en otros sistemas de neurotransmisores puede llevar a la depresión, y que estos sistemas no funcionan independientemente unos de otros, sino que interactúan.

FIGURA 1

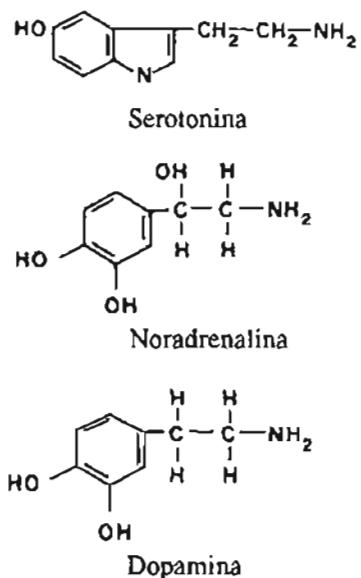
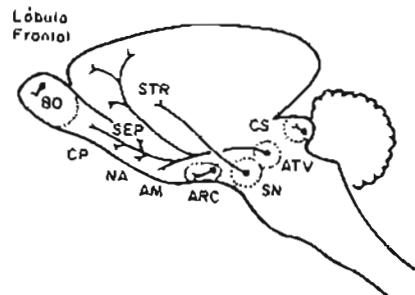


FIGURA 2



**Vías dopaminérgicas en el sistema nervioso central de mamíferos.** Las principales son: las células de la sustancia negra SN que proyectan al estriado STR y las del área tegmental ventral ATV que proyectan a la amígdala AM, septum SEP, núcleo acumbens NA y corteza frontal. Esta última vía es la que parece estar alterada en la esquizofrenia. Existen además vías locales en el cíngulo superior CS y en el bulbo olfatorio BO, arcuato ARC.

secreción excesiva de adrenocorticotropina (ACTH) por la hipófisis. Este exceso de secreción de cortisol ocurre en el 40-60 % de los pacientes deprimidos y no se observa en otros desórdenes psiquiátricos, por lo que no parece ser dependiente del stress. Además se ha observado que la secreción de cortisol regresa a su nivel normal durante la fase de recuperación.

Philip Gold y colaboradores han encontrado que el incremento en la secreción del cortisol resulta de una hipersecreción de la hormona liberadora de corticotropina (CTRH) del hipotálamo. El nivel de CTRH correlaciona positivamente con la depresión. Es muy interesante el descubrimiento de que la CTRH induce ansiedad en animales experimentales, y que su liberación es estimulada por noradrenalina y acetilcolina. De esta forma, Gold y sus colegas han sugerido que la CTRH y el sistema noradrenérgico podrían reforzarse mutuamente, contribuyendo a la fisiopatología del proceso depresivo.

### La esquizofrenia

En el caso de la esquizofrenia, también parecen estar involucradas diversas alteraciones neuroquímicas de los meca-

### Depresión y sistema neuroendocrino

A todo esto hay que sumarle las evidencias existentes respecto a alteraciones hipotalámicas en la depresión, las cuales sugieren que la modulación hipotalámica de la actividad neuroendocrina podría también estar afectada. La alteración neuroendocrina mejor establecida en la depresión severa, es un exceso en la producción de cortisol debido a una

nismos de transmisión de información en el sistema nervioso central.

Delay y Deniker (1952), en Francia, realizaron los primeros estudios clínico farmacológicos en pacientes esquizofrénicos, usando una substancia llamada clorpromacina. Este compuesto, originalmente producido como un antihistamínico, podía calmar a pacientes hiperactivos y activar a los que estaban casi inmóviles. Para 1955, la clorpromacina había reducido en más de cien mil los casos de hospitalización psiquiátrica en Estados Unidos.

Inicialmente se observó que la clorpromacina provocaba un efecto sedante; entonces se pensó que otros fármacos con propiedades sedativas (fenobarbital) podrían también disminuir las conductas psicóticas. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que sólo la clorpromacina causaba dicho efecto en los síntomas asociados con la esquizofrenia (desorden del pensamiento y alucinaciones), y menor efecto en la ansiedad y hostilidad, que son manifestaciones de otros desórdenes.

En las dos décadas siguientes surgieron gran cantidad de fármacos antipsicóticos, fenotiazinas (tioridazina, flufenazina y trifluoperazina), tioxantinas (clorprotixeno y tiotixeno) y butirofenantas (haloperidol), de las cuales la de más amplio uso es el haloperidol. Estas fenotiazinas, tioxantinas y butirofenantas tienen en común su efecto bloqueador sobre los receptores  $D_2$  de la dopamina. Esta última es también una catecolamina que actúa como neurotransmisor en diferentes áreas del cerebro, incluyendo la corteza frontal y sistema límbico (véase figura 2); los cuales se sabe participan en la regulación de la conducta emocional y el pensamiento lógico.

### Hipótesis dopaminérgica

Con base en los datos farmacológicos y fisiológicos que relacionan a los sistemas dopaminérgicos con la esquizofrenia,

nia surgió la llamada "hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia", la cual sostiene que este padecimiento puede relacionarse con un exceso de actividad neuronal central dopaminérgica. A pesar de que los estudios clínicos son indirectos, también sugieren que los medicamentos antipsicóticos interactúan con las neuronas dopaminérgicas y bloquean eficazmente a las vías que utilizan dopamina en el sistema nervioso central. Sin embargo, aún no está claro si el bloqueo de los receptores dopaminérgicos es un componente esencial del efecto terapéutico de la medicación antipsicótica. La mayor parte de los estudios de comportamiento, bioquímicos y electrofisiológicos que demuestran una interacción de los medicamentos antipsicóticos con las neuronas dopaminérgicas, han sido llevados a cabo de acuerdo con una administración aguda del medicamento. Este es un impedimento muy serio, ya que es bien sabido que los efectos clínicos de los medicamentos antipsicóticos toman días, semanas o hasta meses en desarrollarse. Sin embargo, en la actualidad no hay realmente una evidencia directa que implique una alteración en el sistema de la dopamina en la esquizofrenia.

### Hipótesis glutamatérgica

Recientemente, Carlsson y Carlsson (1990) han propuesto la "hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia". Esta sostiene que la esquizofrenia se caracteriza por el rompimiento de un equilibrio entre neuronas dopaminérgicas originadas en el mesencéfalo y neuronas glutamatérgicas originadas en la corteza cerebral (véase figura 3). El desequilibrio puede ser debido a un exceso de dopamina o a un déficit de glutamato, o ambos. Esta hipótesis glutamatérgica se fundamenta en la observación de que existen aparentes alteraciones estructurales en la corteza, particularmente en la corteza frontal, en estudios *postmortem* de pacientes esquizofrénicos.

Finalmente, la investigación de las neurociencias apenas va progresando en sus niveles moleculares. No debe entenderse que hay un fármaco para cada problema conductual, pues estas sustancias son herramientas en el campo de la salud mental, que adicionalmente permiten la investigación de la neuroquímica del cerebro, así como su relación con las conductas alteradas.

El estudio de la enfermedad mental y su tratamiento clínico farmacológico constituye uno de los casos especiales en que la práctica terapéutica antecede y hace avanzar el conocimiento de la fisiopatología y la fisiología normal del organismo. Esto ha determinado que la psicofarmacología, la neuroquímica y la patología avancen de manera paralela.

### Lecturas recomendadas

Carlsson, M. y Carlsson, A., *Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease*, *Trends in Neuroscience*, Vol. 13, 1990, pp. 272-276.

Cooper, R. J., Bloom, E. F. y Roth, H. R., *Norepinephrine and Epinephrine*, en *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, Oxford University Press, E.U., 1991, pp. 220-284.

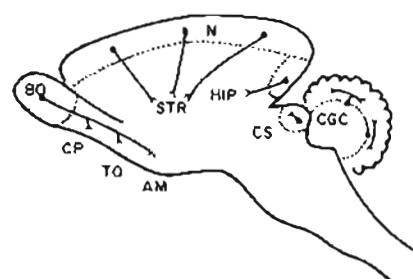
Gershon, S. E. y Rieder, O. R., *Major Disorders of Mind and Brain*, *Scientific American*, Vol. 267, 1992, pp. 89-95.

Kandel, R. E. y cols., *Disorders of Mood: Depression, Mania, and Anxiety Disorders*, en *Principles of Neural Science*, Elsevier, N.Y., E.U., 1991, pp. 869-882.

Reynolds, P. G., *Developments in the drug treatment of schizophrenia*, *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 13, 1992, pp. 116-121.

Vallejo-Nágera, J. A., *Ante la depresión*, Edit. Planeta, México, D.F., 1991.

FIGURA 3



Principales vías glutamatérgicas en el encéfalo de mamíferos. Una vía se origina en el bulbo olfatorio BO y proyecta a la corteza piriforme CP, tubérculo olfatorio TO y amigdala AM. Otras conectan la neocorteza N con el estriado STR y la corteza entorrinal con el hipocampo HIP. Existe también circuitos locales en el colículo superior CS y en las células granulares del cerebelo CGC.