

ACTUALIZACIÓN POR TEMAS

¿Cómo actúan los fármacos antidepresivos?

José Luis Díaz*

Summary

Recent evaluations of the effects of antidepressant compounds upon brain neurotransmission, in terms of the hypothesis of neural alterations in depressive disorders, are discussed in the present review.

Selective and non-selective monoamine-oxidase inhibitors (MAOI's) increase the content and liberation of monoamines. The cytoplasmic accumulation of amines inhibit the limiting enzyme in their biosynthesis and the increased liberation and receptor stimulation produce a negative feedback message to the afferent neurons, resulting in a decrease rate of electric discharge. The chronic stimulation of receptors induces a down regulation of norepinephrine alpha and beta receptors, and serotonin receptors. The widely used imipramine-like tricyclic antidepressants (TCA's) inhibit the reuptake of monoamines to the presynaptic terminal, and increase their availability to membrane receptors. As it occurs with MAOI's, a subsensitivity or down-regulation of monoamine receptors follows the chronic treatment with TCA's. Moreover, catecholamine and serotonin precursor loads —which increase monoamine synthesis, liberation, and receptor availability— have shown different antidepressant properties. The common effects of these treatments allowed and maintained for decades, the notion that antidepressants act by correcting a supposedly deficient monoaminergic transmission in brain sites involved in the modulation and expression of emotional behavior, in depressive disorders. Nevertheless, there are several difficulties with this hypothesis. For example, the role of decreased sensitivity of pre and postsynaptic receptors, after chronic treatment with these compounds, is far from clear.

The recent application of new and "atypic" compounds —such as mianserin, trazodone and iprindole —with demonstrated antidepressant efficacy, has added more evidence against the traditional monoamine hypothesis. These drugs vary widely in their effects upon monoamine reuptake to synaptosomes and in their affinity for many central receptors. Thus, even though many antidepressants share antimuscarinic, antihistaminic H-1, and antiadrenergic properties, there is no correlation between clinical efficacy and receptor affinity for any single receptor. The only exception may be a weak correlation between clinical efficacy and alpha-1 receptor blockade.

There is now agreement that blockade of monoamine reuptake, inhibition of monoamine metabolism and regulation of neurotransmitter receptors are insufficient explanations for the antidepressive actions of drugs. Moreover, recent data are not in agreement with the simplistic notion that the pathophysiology of depressive disorders can be inferred to be an alteration in the opposite direction to the effect of antidepressants upon central neurotransmitter mechanisms. Thus, supersensitivity of alpha-2

receptors, decreased excretion of MHPG, and decreased content of 5HIAA in the cerebrospinal fluid, have been reported to be both increased and decreased in depressed patients. Even though one of these alterations would be well established, it is difficult to ascertain whether it is linked with the causes, effects or collateral mechanisms of the disorder.

It is postulated that the prevalent reductionistic explanation of depression and antidepressant actions, at the level of a single transmitter or receptor, is misleading and should be replaced with a notion of complex neuronal systems. The activity of such systems may correspond to the psychological and behavioral symptoms of depression, and antidepressant effects could be obtained by modifying different synaptic components of the system. It is suggested that reductionistic explanations should be substituted by a notion of correlation, which stimulates to analyze the psychological, neural and behavioral effects of a psychoactive drug. Such correlations could then be considered as "mechanisms of action" of the drug or type of drugs.

Resumen

En la presente revisión se analizan los estudios más recientes sobre los efectos de cuatro clases de fármacos antidepresivos en la neurotransmisión cerebral, en relación con las hipótesis de alteraciones neurales en la depresión. Los fármacos estudiados son: los inhibidores de la monoaminooxidasa, los compuestos heterocíclicos del tipo de la imipramina, los antidepresivos nuevos y "atípicos", y los precursores de las monoaminas. Se pone en evidencia que no existe un mecanismo común de acción de estos fármacos, que las hipótesis tradicionales de la acción antidepresiva como el bloqueo de la recaptación de norepinefrina, la subsensibilidad del receptor alfa-2 o la regulación hacia abajo de los receptores beta-adrenérgicos, no se aplican a todos los antidepresivos y que hay incluso datos que las contradicen. De igual forma, se encuentran datos que cuestionan la idea vigente de que la fisiopatología neuronal de la depresión se pueda inferir como una alteración opuesta al efecto de los antidepresivos sobre la neurotransmisión. Se postula que la explicación reduccionista de la depresión o del efecto de los antidepresivos a nivel de las modificaciones en un neurotransmisor o receptor, es inoperante, y que debe ser sustituida por una noción de sistemas neuronales cuya actividad corresponda a los síntomas psicológicos de la depresión. Según esto, se podrían obtener efectos antidepresivos modificando compuertas sinápticas muy diversas del sistema, lo cual está de acuerdo con los efectos revisados de los antidepresivos eficaces.

Se concluye que la expectativa de explicar los efectos mentales o conductuales de un fármaco a nivel de sus efectos sinápticos, es estéril y que se puede reemplazar por una noción de correlación que estimula la evaluación y la concatenación de los efectos psicológicos, conductuales y neurales de un fármaco. Tales correlaciones constituirían los "mecanismos de acción" de las drogas.

*Jefe del Departamento de Psicobiología y Conducta de la División de Neurociencias del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Colonia San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F. Departamento de Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.

Introducción

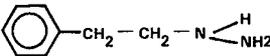
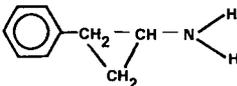
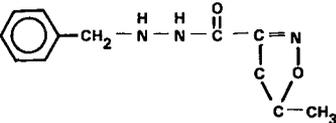
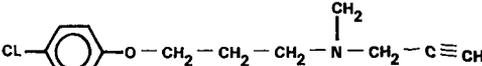
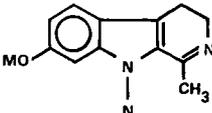
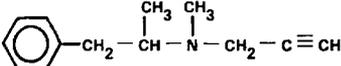
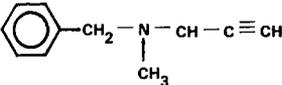
Establecer el mecanismo de acción de un fármaco útil en la clínica, tiene un interés múltiple. En primer lugar, permite formular hipótesis sobre la fisiopatología del padecimiento que contrarresta; en segundo, hace posible la generación de modelos biológicos para probar nuevas sustancias de mayor eficacia y menor toxicidad; y en tercero, incrementa el conocimiento sobre la biología del sistema efector. Sin duda los tres parámetros se encuentran estrechamente vinculados y se ubican dentro de un paradigma teórico y experimental determinado por las ideas prevalecientes en una época.

En el caso de las drogas usadas en los diversos cuadros de la depresión humana, la acumulación de conocimientos sobre sus efectos, en especial sobre el sistema nervioso central, ha permitido la elaboración de hipótesis sobre la fisiopatología de la depresión, la génesis de nuevas moléculas antidepresivas y la ampliación de la información sobre los mecanismos de la neurotransmisión.

En la presente revisión intentaré valorar los datos sobre los efectos centrales de los antidepresivos y las hipótesis vigentes sobre su modo de acción, en referencia a las teorías sobre la fisiopatología de la depresión.

Existen cuatro géneros de fármacos que han resultado útiles en el tratamiento de la depresión. El primero incluye a los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). El descubrimiento de las propiedades estimulantes de la isoniacida y su aplicación inicial por Kline en los años 50, es legendario y muy ilustrativo de la manera en que han cobrado popularidad los psicofármacos de utilidad en psiquiatría. El segundo grupo está constituido por las moléculas heterocíclicas tipo imipramina, que fueron sintetizadas como parientes estructurales de las fenotiacinas, como posibles antipsicóticos. Significativamente, en este caso la similitud química no fue profética de la acción clínica y en el primer ensayo abierto, Kuhn en Suiza encontró poca eficacia antipsicótica en la imipramina, pero notó que tenía propiedades para elevar el estado de ánimo y activar el comportamiento. Con el tiempo, esta droga y sus con-

TABLA 1
Sustancias antidepresivas
(Inhibidores de la MAO)

MAO A + B (situada en el SNC y en el hígado; sustratos preferidos: DA, tiramina y triptamina)	
Fenelcina	
Tranilcipromina	
Isocarboxacida	
MAO-A (situada en terminales, mucosa intestinal y fibroblastos; sustratos preferidos: 5HT; DA y NE en roedores)	
Clorgilina	
Harmalina LY-51641	
MAO-B (situada en plaquetas; sustratos preferidos: feniletilamina y N-metilhistamina)	
Deprenil	
Pargilina	

géneros se convirtieron en el tratamiento farmacológico preferido para las depresiones. Recientemente, otros fármacos han mostrado acciones antidepressivas importantes, a pesar de poseer estructuras químicas diversas. Los analizaremos bajo el rubro de "antidepressivos nuevos y atípicos". Finalmente deben agregarse algunos precursores de monoaminas, porque han mostrado propiedades antidepressivas, sean solos o como potenciadores de los fármacos tradicionales. Estos tienen un interés teórico considerable para evaluar las hipótesis vigentes respecto a los factores arriba enunciados.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

La monoaminooxidasa es una proteína situada en la cara externa de las mitocondrias, que inactiva mediante una desaminación oxidativa, a unas 15 aminas formadas en el cuerpo, algunas de las cuales tienen importantes funciones como neurotransmisores, neuromoduladores u hormonas. La MAO es una enzima ubicua en todos los tejidos vivos y, en los vertebrados, particularmente activa en el hígado. En el cerebro la máxima actividad se encuentra en el hipotálamo. En las preparaciones celulares la máxima actividad se encuentra en los sinaptosomas, que son las terminales sinápticas ricas en mitocondrias, aunque también está presente en la glía y en los vasos sanguíneos. Hay evidencia de que la enzima tiene varios subtipos (tabla 1) (Murphy, 13). La MAO-A se encuentra en las terminales sinápticas, en la mucosa intestinal y en los fibroblastos; desamina selectivamente a la serotonina y a la norepinefrina y es muy sensible a la inhibición por clorgilina. Su contraparte, la MAO-B, está situada en las plaquetas, prefiere como sustrato a la feniletilamina y es muy sensible a la inhibición por bajas concentraciones de deprenil y pargilina. Recientemente se han presentado evidencias de que estos dos subtipos son diferentes proteínas y la preparación de anticuerpos selectivos ha posibilitado su ubicación neural por inmunohistoquímica. La MAO-B se encuentra localizada en la glía y en las áreas ricas en serotonina. Esto último está en aparente contradicción con el hecho de que sea la MAO-A la que se prefiere a la serotonina como sustrato. Por otra parte, hay grandes diferencias de proporción de los subtipos entre especies, de tal forma que en los cerebros de primates y humanos predomina la MAO-B y en los roedores la MAO-A. La mayor proporción de MAO-A en el intestino humano puede servir como una barrera contra aminas potencialmente tóxicas provenientes de la dieta o de las bacterias intestinales.

Los inhibidores de la MAO (IMAO) se pueden clasificar en selectivos o no selectivos para cada subtipo (tabla 1). Casi la totalidad de los IMAO se pueden considerar como feniletilaminas sustituidas. La anfetamina es feniletilamina metilada y esta sustitución la transforma de sustrato en un IMAO débil y reversible. De hecho, todos los IMAO son sustratos de la enzima, que actúan con los sitios catalíticos de la enzima antes de formar uniones irreversibles covalentes con ella, con lo que bloquean el acceso de O₂ del cofactor flavina o del sustrato normal.

Las consecuencias de la inhibición de la MAO son múltiples y se deben considerar tanto los efectos agudos como los crónicos, que han sido menos analizados (tabla 2). El efecto más conocido de los IMAO es el de producir acu-

mulación de los sustratos en las terminales sinápticas, en particular las monoaminas: serotonina (5HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA). La serotonina se incrementa más que las catecolaminas. Este incremento en los niveles se sigue de un aumento en las cantidades liberadas y, con ello, de los efectos de las monoaminas sobre sus receptores. No sólo las aminas neurotransmisoras son acumuladas y liberadas, sino también las colaterales, que se han llamado "falsos transmisores", como la octapamina, la tiramina y la triptamina. Es por esto que los excesos de ingestión de estas aminas durante el tratamiento con IMAO puede tener consecuencias tóxicas. La acumulación citoplásmica de monoaminas produce una inhibición de la enzima de síntesis, en particular en el caso de las catecolaminas, y se encuentra una disminución en su formación como una primera consecuencia adaptativa de los cambios iniciales. Por otro lado, la inhibición de la MAO situada en el endotelio capilar se traduce en un paso de aminas a través de la barrera hematoencefálica, con lo cual se agrava la acumulación cerebral y (Preskorn y cols, (14). Es posible que estas aminas sean incorporadas a sitios no usuales y ejerzan acciones "farmacológicas" más que "fisiológicas", sobre sus propios receptores. La sobreestimulación de los receptores determina un mensaje interneuronal inhibitorio sobre los cuerpos neuronales y se produce una disminución en la descarga funcional de las células serotoninérgicas del ráfé y de las noradrenérgicas del *locus coeruleus*.

Este conjunto de mecanismos son la consecuencia del tratamiento agudo de IMAO. Los efectos encontrados después de la administración crónica, son el resultado de la manutención sostenida de estos y de los mecanismos plásticos compensatorios. En la tabla 3 aparecen los efectos de los IMAO selectivos y no selectivos, sobre diversos receptores cerebrales a neurotransmisores, revisados por Murphy (13). En general se puede observar que la sobreestimación de los receptores sostenida crónicamente, determina una disminución compensatoria de éstos que se denomina "regulación hacia abajo" o "subsensibilidad" de los receptores. Los receptores noradrenérgicos beta y alfa disminuyen más por los IMAO no selectivos o por los IMAO-A, que por los IMAO-B, a diferencia de los receptores

TABLA 2
Acciones farmacológicas de los inhibidores clásicos de la MAO sobre los mecanismos monoaminérgicos del encéfalo

- Acumulación vesicular y citoplásmica y liberación excesiva de monoaminas neurotransmisoras (5HT > NE = DA)
- Acumulación intraneuronal y liberación excesiva de aminas colaterales (octopamina, tiramina y triptamina)
- Disminución secundaria de síntesis de monoaminas por inhibición del producto final. Desbalance consecutivo en la síntesis de productos metilados y aldehídos que pueden tener efectos
- Incremento en la captación de aminas a través de la barrera hematoencefálica por inhibición de la MAO endotelial
- Disminución de la descarga funcional de neuronas serotoninérgicas del ráfé y noradrenérgicas del *locus coeruleus*
- El tratamiento crónico reduce los receptores adrenérgicos y serotoninérgicos del cerebro

serotoninérgicos (S1 y S2), que se inhiben por igual. En contraste, no existe regulación de los receptores dopaminérgicos o muscarínicos colinérgicos, lo que implicaría que los efectos sobre ellos son funcionalmente menos importantes.

En años recientes se han encontrado receptores no sólo a los fármacos de origen biológico, como la morfina, sino a otros de origen sintético, como la benzodiazepinas y las imipraminas. En algunos trabajos revisados por Murphy, se ha encontrado que los IMAO-B, administrados crónicamente, incrementan los receptores cerebrales a la imipramina. Es de esperar que el ligando endógeno de estos receptores sea un "antidepresivo natural" y que los IMAO actúen directa o indirectamente sobre ellos como antagonistas, lo cual explicaría su incremento.

Estos resultados incitan a valorar los posibles efectos clínicos diferenciales entre los IMAOs de efectos selectivos. En 1984 Baldessarini (5) resumió los resultados clínicos de la clorgilina y otros inhibidores de la MAO-A, en comparación en el deprenil y otros IMAO-B (tabla 4). Como se podría esperar, los IMAO-A elevan el estado de ánimo en correlación con los efectos típicos de la inhibición central de la enzima a niveles de neurotransmisores y receptores, en tanto que el deprenil y otros IMAO-B tienen menos efectos

TABLA 4
Algunas acciones farmacológicas de los inhibidores selectivos de la MAO

Clorgilina y otros inhibidores de MAO-A	
—	Incrementan niveles y acciones de NE y 5HT
—	Incrementan la tensión arterial con tiramina
—	Elevan el estado de ánimo y el talante
—	Regulan hacia abajo los receptores adrenérgicos beta y alfa 2
—	Tienen menos riesgo de inducir manía que los no selectivos
Deprenil y otros inhibidores de la MAO-B	
—	Potencian los efectos de L-DOPA y DA
—	No potencian el efecto hipertensivo de la tiramina
—	Efectos antidepresivos pobres en las depresiones mayores y algún efecto en disforias neuróticas y trastornos distímicos
—	Potencian el efecto antidepresivo de 5HTP

Modificado de Baldessarini (5).

tos antidepresivos, aunque potencian los de los precursores de monoaminas. La clorgilina parece tener menos riesgo de provocar un rebote de manía que los IMAO no selectivos y, por lo tanto, debe considerarse como un estabilizador del talante, del tipo del litio.

Es evidente que el desarrollo de los IMAOs selectivos no sólo para subtipos de la enzima, sino para efectos crónicos sobre diversos receptores centrales, debiera ser un área muy activa de investigación por la posibilidad de contar con antidepresivos de efectos específicos y de menor toxicidad que los disponibles. Ahora bien, en lo que se refiere al mecanismo de acción de los IMAO, es evidente que la explicación de sus efectos es menos clara hoy día de lo que fue hace unos años, cuando el exceso de monoaminas parecía encajar de una manera sencilla con la idea de un déficit en la depresión. Los múltiples efectos crónicos sobre diversos receptores centrales apuntan más bien hacia la idea de un sustrato multisináptico de acción, que analizaré después.

Antidepresivos heterocíclicos tipo imipramina

La imipramina y sus congéneres tienen efectos antihistamínicos y anticolinérgicos que se conocen desde los años 40. Sus defectos antidepresivos han sido convincentemente demostrados en múltiples ensayos clínicos rigurosos (Baldessarini, 3 y 4), lo cual ha producido la aparición de otras moléculas de estructura y acción similares (tabla 5). Típicamente los antidepresivos heterocíclicos tipo imipramina (AHI) tienen un rango de dosis efectiva entre 150 y 200 mg y sus efectos tardan en instalarse varios días, y un par de semanas en llegar a su nivel óptimo.

El mecanismo de acción de estos fármacos es poco claro, aunque la hipótesis vigente por más de 20 años, sigue siendo un punto de partida útil para abordar el tema (tabla 6). La idea central es que los AHI bloquean la recaptación de monoaminas en la terminal presináptica, lo cual es uno de los principales mecanismos de su remoción de los sitios de acceso sobre los receptores. Esto determina

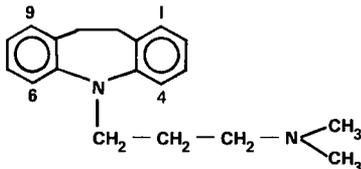
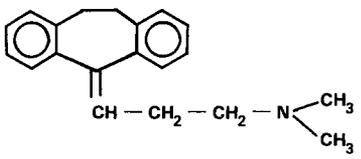
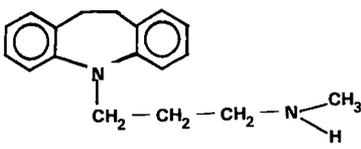
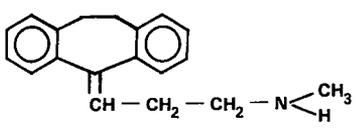
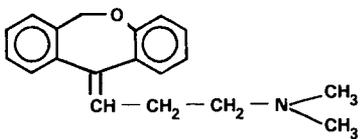
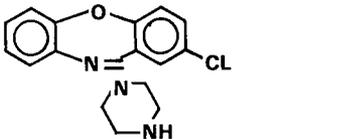
TABLA 3
Efecto de los inhibidores de la MAO crónicamente administrados sobre el enlace con receptores cerebrales de diversos neurotransmisores

Receptor	Fármaco	Subtipo	Efecto
Beta adrenérgico	Nialamida	A + B	—
	Tranilcipromina	A + B	—
	Fenelecina	A + B	—
	Pargilina	B	0
	Deprenil	B	— ó 0
	Clorgilina	A	—
Alfa 1	Pargilina	B	0
	Clorgilina	A	—
Alfa 2	Clorgilina	A	—
	Pargilina	B	—
5HT 1	Nialamida	A + B	—
	Pargilina	B	—
	Clorgilina	A	—
5HT 2	Tranilcipromina	A + B	—
	Pargilina	B	—
	Deprenil	B	0
Dopaminérgico	Pargilina	B	0
Muscarínico	Pargilina	B	0
Imipramina	Pargilina	B	0
	Deprenil	B	+
Desmetilimipramina	Pargilina	B	+
	Iproniácida		+

En general, los fármacos se administran entre 1 y 3 semanas. La tabla resume 13 trabajos revisados por Murphy y cols. (13).

TABLA 5
Sustancias antidepresivas

Antidepresivos heterocíclicos típicos tipo imipramina

Imipramina (Tofranil)	150	
Amitriptilina (Elavil)	140	
Desipramina (Norpramin, Pertofran)	120	
Nortriptilina (Aventil)	110	
Doxepin (Sinequan)	110	
Amoxapina (Ascendin)	250	

Los números representan la dosis media usual (mg/día)

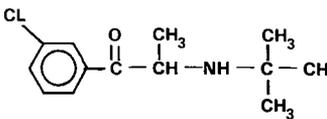
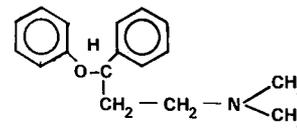
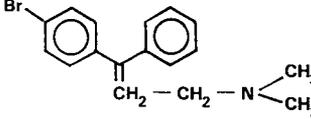
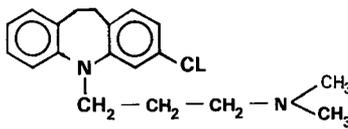
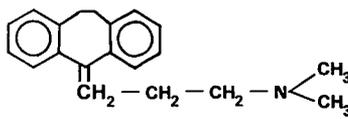
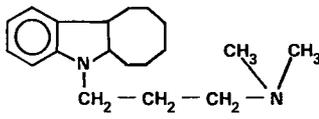
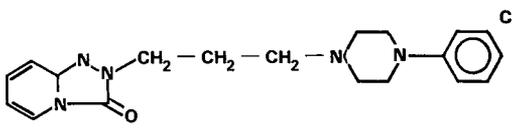
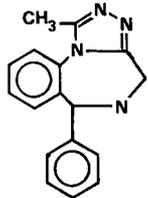
TABLA 6
Acciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos, tipo imipramina, sobre los mecanismos monoaminérgicos del encéfalo

- Bloqueo de la recaptación (y por ello de la inactivación intraneuronal) de NE > 5HT en las terminales tanto *in vitro* como *in vivo*
- Los tricíclicos desmetilados (protriptilina, desipramina, etc) son más potentes para NE y menos sedantes
- Reducción de síntesis y recambio de NE y 5HT, así como de la descarga funcional de sus neuronas
- El tratamiento crónico produce una disminución en la sensibilidad de los receptores alfa 2 presinápticos, lo cual puede producir un incremento progresivo en la liberación
- El tratamiento crónico produce un incremento en el recambio de NE y de la descarga funcional de sus neuronas
- El tratamiento crónico incrementa la sensibilidad a la 5HT cerebral

un incremento en la transmisión que, se supone, es deficiente en la depresión. En general, se acepta que las catecolaminas tienen un importante papel central como mediadores de la actividad autónoma simpática, como la motivación, la vigilancia, el apetito, etc., en tanto que la serotonina y la acetilcolina se toman como mediadores de efectos centrales parasimpáticos. De esta manera, los AHI más sedantes, como la amitriptilina, y la clorimipramina, tienen efectos sobre ambos sistemas, en tanto que los tricíclicos desmetilados más estimulantes, como la desipramina y la nortriptilina, afectan preferencialmente a la norepinefrina. De manera similar a lo que acontece con los IMAO, la sobreestimación de los receptores determina una reducción en la síntesis y recambio de monoaminas centrales y en la descarga funcional de sus neuronas en el tallo cerebral. El papel de los receptores presinápticos o autorreceptores, situados en la membrana de la neurona aferente, puede ser importante en este caso, ya que estos receptores —que son de tipo alfa 2 para la norepinefrina se verían sobreestimulados por el exceso de NE sináptica

TABLA 7
Sustancias antidepresivas

Antidepresivos nuevos y atípicos

Bupropión (análogo de amfetamina)	
Fluoxetina (bicíclico)	
Zimelidina (bicíclico, inhibidor de recaptura de 5HT)	
Clomipramina (tricíclico)	
Dotiepin (tricíclico, doxepin sulfurado)	
Ipindol (núcleo indólico como 5HT, cadena lateral típica)	
Trazodona (triazopiridinona)	
Alprazolam (benzodiazepina)	

y reducirían la actividad de la maquinaria de biosíntesis intraneuronal. El efecto crónico de estas drogas sería el resultado de este efecto sostenido y de la compensación plástica. Es así que se han encontrado disminuciones en la sensibilidad de los receptores alfa 2 presinápticos después del tratamiento crónico con AHI. Esta disminución, a su vez, llevaría a un incremento en la liberación del transmisor, ya que la regulación de la liberación es precisamente el principal papel funcional de los autorreceptores.

Esta secuencia de efectos agudos y crónicos es particularmente conveniente para explicar la latencia de instalación de los efectos antidepresivos de los AHI, ya que la regulación de los receptores presinápticos tarda tiempo en instalarse y resulta en una liberación incrementada de NE

que viene a compensar el supuesto déficit correlacionado con la depresión. Los efectos de los AHI sobre la sinapsis monoaminérgicas en relación con la hipótesis de deficiencia en la depresión, han sido revisadas repetidamente (Díaz [8], Baldessarini [2] y Stahl [18]). Con esta hipótesis hay varios problemas que no han sido resueltos. Entre ellos podemos mencionar que el incremento en la transmisión noradrenérgica se instala de inmediato por el bloqueo de la recaptación, sin embargo, el efecto clínico tarda días o semanas; que la cocaína, a pesar de sus efectos potentes de bloqueo de la recaptación y de sus efectos euforizantes agudos, no es un buen antidepresivo a la larga. Finalmente, el advenimiento de una serie de antidepresivos nuevos que no comparten las acciones mencionadas, constituye el mayor reto de la hipótesis clásica.

Antidepresivos nuevos y atípicos

A los químicos y a los farmacólogos les gusta predecir los efectos de una droga por el análisis de su estructura y elaborar con los datos, tablas de "estructura-actividad". Este abordaje ha dado indudables resultados pero adolece de limitantes. La primera es que los cambios químicos mínimos determinan grandes diferencias farmacológicas. Este sería el caso de la cocaína y la escopolamina o del LSD y el BOL. La segunda es que el mismo efecto biológico o clínico puede ser determinado por estructuras totalmente disímiles. Después de que durante décadas los AHI acapararon el mercado y la investigación sobre los antidepresivos, ha surgido una avalancha de sustancias con efectos antidepresivos demostrados que tienen estructuras y efectos bioquímicos muy diversos (tabla 7). Entre ellas hay moléculas sencillas de un anillo, como el bupropión, la clovoxamina o la flovoxamina; de dos anillos como la fluoxetina y la zimelidina, que es un inhibidor selectivo de la recaptación de 5HT; de tres anillos o tricíclicos derivados de la imipramina, como la clorimipramina y el diotepín. También de tres anillos, pero de tipo indólico, es el iprindol. Son de estructura más compleja y desusada para este tipo de acción farmacológica, la trazodona, que es una triazopiridinona, la nomifensina y una benzodiazepina: el alprazolam. Elliot Richelson de la Clínica Mayo, ha hecho una excelente revisión de la química, la farmacocinética y los efectos centrales de estos fármacos, en 1984 (16).

La aparición y disponibilidad de estos fármacos ha permitido revalorar la hipótesis noradrenérgica de la acción de los antidepresivos; tanto Baldessarini en 1983 (2), como Richelson en el trabajo citado arriba (16), han publicado tablas de inhibición *in vitro* de la captación de aminas al tejido nervioso y a los sinaptosomas respectivamente. La tabla 8 resume 5 trabajos recopilados por Baldessarini. Vemos allí que los fármacos más potentes para bloquear la recaptación de NE son la protriptilina y la desipramina y que en general este efecto tiene buena correspondencia con la estructura de los AHI. Sin embargo se observa que la trazodona casi no tiene actividad. Lo mismo sucede con la zimelidina y el alprazolam (Richelson [15, 16]). De hecho, la clorpromacina tiene un efecto equivalente al de la imipramina y carece de efectos antidepresivos. Este resultado viene a cuestionar la idea, hasta hace poco generalizada, de que la inhibición de la recaptación de NE era condición necesaria para considerar a una molécula como antidepresiva. En el caso de la recaptación de 5HT y de DA no hay correspondencia entre efectividad clínica y bloqueo de recaptación. Como se mencionó, la clorimipramina es un inhibidor más potente de la recaptación de 5HT que de NE.

Los efectos de una serie extensa de fármacos antidepresivos sobre la captación de NE, 5HT y DA a sinaptosomas del cerebro de la rata, fueron recientemente estudiados por Richelson y Pfennig (15). El trabajo reporta las constantes de inhibición, en vez de los IC50. De los 25 fármacos probados, 18 (72%) fueron más potentes bloqueadores

TABLA 8
Inhibición *in vitro* de la captación de aminas marcadas al tejido cerebral por diversos fármacos

Fármaco	Dosis humana típica	IC 50 (nM)		
		NE	5HT	DA
Protriptilina	30	2	1600	5200
Desipramina	100	2	2000	15000
Nomifenesina	125	7	11300	60
Nisoxetina	?	8	200	2900
Maprotilina	150	20	24000	9300
Amoxapina	250	23	566	—
Nortriptilina	100	30	1400	5300
Imipramina	150	60	490	15600
Amitriptilina	150	130	300	6200
Clorimipramina	125	160	30	5000
Doxepin	150	320	3400	7700
Mianserina	65	810	37500	19000
Viloxacina	225	1400	64000	56000
Butriptilina	200	1700	10000	5200
Iprindol	112	3500	44000	11000
Trimipramina	100	4400	5400	6700
Trazodona	300	débil	760	débil
Fluoxetina	60	740	270	12000
d-Anfetamina	30	78	21000	280
l-Anfetamina	30	150	77000	1300
Cocaína	?	126	850	400
Metilfenidato	50	200	81000	700
Benzotropina	4	450	14000	425
Clorpromacina	300	150	10000	12000
Tioridacina	300	4000	5500	3500

Resumen de 5 trabajos realizados en sinaptosomas de rata, recopilados por Baldessarini (2)

de la captación de NE que de 5HT, pero no hubo una correlación estructura-actividad como se pensaba previamente. De hecho tal suposición fue la base para pensar que existían depresiones por deficiencia de NE y otras por deficiencias de 5HT. De los 25 compuestos probados, 17 fueron bloqueadores selectivos de NE, la mayoría de la serie de los AHI. Entre los más potentes bloqueadores de 5HT se encontraron al citalopram, fluvoxamina, fluoxetina y zimelidina, en tanto que sólo el bupropión fue selectivo para DA.

Este trabajo viene a sumarse a la evidencia de que el bloqueo de la recaptación de NE no es una propiedad necesaria o suficiente que confiera eficacia antidepressiva a un fármaco.

Muchos laboratorios se han abocado al estudio de la afinidad de los fármacos antidepressivos típicos y atípicos por receptores de neurotransmisores usando una variedad de preparaciones. El laboratorio de Richelson ha acumulado gran cantidad de información sobre este inciso, utilizando en ocasiones tejido cerebral humano. La tabla 9 contiene los datos correspondientes a seis receptores neurales de interés farmacológico. La primera columna corresponde a los receptores colinérgicos muscarínicos que se han involucrado en los mecanismos centrales de la memoria y de las enfermedades afectivas. Como se puede ver, los AHI son potentes antimuscarínicos, en tanto que los atípicos están prácticamente desprovistos de esta actividad. Esto tiene interés clínico, ya que si la toxicidad

anticolinérgica es grave en un paciente, siempre se puede cambiar el medicamento a otro desprovisto de este efecto. La segunda y tercera columnas se refieren a los receptores a la histamina, la cual es un transmisor probable a nivel diencefálico. Los receptores HI-1 son periféricos y están involucrados en las reacciones alérgicas y la secreción de ácido gástrico. En general los antidepressivos son antagonistas potentísimos de estos receptores, lo cual los coloca en posibilidad de convertirse en agentes antialérgicos y bloqueadores de la hipersecreción gástrica. En contraste, los antidepressivos son bloqueadores débiles del receptor HI2 central. Los cuatro compuestos más potentes para bloquear el receptor alfa 1 (AL1) incluyen a la mianserina, un antidepressivo nuevo, pero entre los más débiles también hay compuestos atípicos. Aunque el efecto es débil en comparación con el prazosin, es posible que algunos tengan acciones ostensibles, a las dosis usuales, sobre los vasos sanguíneos. Respecto a los receptores alfa 2 (AL2) cerebrales, considerados fundamentalmente como autorreceptores, vemos que los cuatro antidepressivos más potentes y los cuatro menos potentes son todos nuevos y atípicos. La mianserina es la más potente, llegando a la mitad de los valores del antihipertensor fentolamina. Finalmente, los antidepressivos mostraron diversas afinidades antagonistas de los receptores dopaminérgicos DA2. El más potente, la amoxapina, es un derivado de la loxapina que tiene propiedades antipsicóticas, por lo que es posible que sea antidopaminérgico.

TABLA 9
Afinidad de los fármacos antidepressivos con los receptores cerebrales de diversos neurotransmisores

Fármaco	MUS	HI1	HI2	AL1	AL2	DA2
Amitriptilina	5.5	770	0.053	3.7	0.11	0.10
Amoxapina	0.10	15	0.012	2.0	0.038	—
Atropina	48.0	—	—	—	—	—
Bupropión	0.0021	—	—	—	0.0012	—
Butriptilina	2.8	55	—	0.18	0.021	—
Cimetidina	—	—	0.22	—	—	—
Clomipramina	2.7	3.4	—	2.6	0.031	—
Clovoxamina	—	—	—	—	0.0091	—
Desipramina	0.50	0.38	0.0083	0.75	0.014	0.030
Difenhidramina	—	4.0	—	—	—	—
Doxepín	1.3	3100	0.071	4.2	0.091	0.042
Fentolamina	—	—	—	—	2.3	—
Fluoxetina	0.05	—	—	—	0.0077	—
Fluvoxamina	—	—	—	—	0.0067	—
Haloperidol	—	—	—	—	—	23.0
Imipramina	1.1	10	0.030	1.1	0.031	0.050
Iprindol	0.048	0.31	0.012	0.043	0.012	—
Maprotilina	0.17	100	0.022	—	0.011	—
Mianserina	0.12	320	0.036	2.9	1.4	—
Nisoxetina	0.031	—	—	—	0.015	—
Nomifenesina	0.0004	—	0.0033	0.12	0.015	—
Nortriptilina	0.67	14	0.0062	1.6	0.040	—
Oxaprotilina	—	—	—	—	0.0024	—
Prazosín	—	—	—	1450.0	—	—
Protriptilina	4.0	2.8	0.027	0.75	0.015	0.093
Trazodona	0.0003	1.4	0.0067	2.8	0.20	0.026
Trimipramina	1.7	1000	0.042	4.2	0.15	0.57
Viloxacina	0.0018	—	—	—	0.0023	—
Zimelidina	—	—	—	—	0.13	—

La afinidad está expresada como una constante de equilibrio de disociación en molaridad. MUS: receptores muscarínicos del núcleo caudado humano. HI1: Receptores histamina-1 de células de neuroblastoma murino. HI2: receptores histamina-2 del hipocampo del cobayo. AL1: receptores alfa 1 de la corteza cerebral humana. AL2: receptores alfa 2 de la corteza cerebral humana. DA2: receptores dopaminérgicos D2 del cerebro humano. Tabla modificada de los datos de Richelson, (15, 16)

Richelson cita que, con excepción de la mianserina, los antidepressivos son débiles antagonistas de los receptores serotoninérgicos y no tienen efectos sobre los de opioides, GABA o benzodiazepinas. En la tabla 9 se puede ver que no existe ninguna relación directa entre la eficacia terapéutica y la afinidad por ningún receptor particular. Con esto no es posible elaborar, por el momento, ninguna hipótesis que involucre preferencialmente a algún neurotransmisor o receptor específicos en los mecanismos fisiopatológicos de la depresión humana.

La falta de correlación entre la potencia clínica y las diversas acciones de los fármacos antidepressivos, es patente en los cálculos realizados por Baldessarini en 1983 (2), que reproducimos en la tabla 10. Existen, desde luego, buenas correlaciones entre la captación *in vivo* vs. *in vitro* de NE y también entre el efecto clínico y el bloqueo de la captación *in vitro* de los AHI. Sin embargo, esta correlación se pierde si se consideran todos los fármacos disponibles y es aún menor si se considera la captación *in vivo*. Curiosamente se obtuvo una correlación negativa y significativa entre el efecto clínico y el bloqueo del receptor alfa 1.

Precusores de monoaminas

El énfasis de la investigación sobre la biología de la depresión y el efecto de los antidepressivos en los mecanismos monoaminérgicos del SNC, se ha reflejado en múltiples intentos de modificar la transmisión sináptica de las monoaminas de una manera selectiva. En este aborda-

je se ubica la estrategia de estudiar los efectos de las cargas de los precursores sobre los cuadros depresivos. Hay abundante evidencia de orden neuroquímico, que indica que el incremento en la disponibilidad sistémica de los aminoácidos precursores de las catecolaminas y de la serotonina, produce un aumento en la biosíntesis y en los efectos postsinápticos de éstas. Hay, sin embargo, dificultades para interpretar los efectos de las dosis masivas usualmente usadas, de estos aminoácidos, debido a que sólo una pequeña porción de ellos se utiliza en la biosíntesis de las monoaminas; el resto se destina a otras vías metabólicas usuales para ellos. Por otro lado, las dosis altas convierten a estos precursores en fármacos con efectos diversos sobre otros mecanismos, a los que en condiciones fisiológicas no tienen acceso. Por ejemplo, es bien sabido que los aminoácidos circulantes son captados y transportados a la neurona mediante un mecanismo activo y parcialmente selectivo para los 1-aminoácidos. De esta forma, el exceso de un aminoácido circulante compite con el resto y, con ello, tiene dos efectos farmacológicos importantes: por un lado, disminuye la captación de los aminoácidos precursores normales a sus neuronas, y por otro, el aminoácido sobrecargado se capta en neuronas a las que normalmente no tiene acceso y en ellas puede ser procesado por las enzimas locales para formar aminas que no son comunes como serían los "falsos transmisores". De hecho, todos estos mecanismos se han demostrado en la L-DOPA debido al extenso uso que se hace de ella en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson. El exceso de L-DOPA circulante produce la disminución de la entrada de triptofano al cerebro y, con ello, de la síntesis de serotonina. Por otro lado; induce la síntesis de gran cantidad de aminas secundarias. Tales efectos "farmacológicos" de un aminoácido "fisiológico", pueden tener diversas consecuencias en los efectos clínicos de la L-DOPA.

A pesar de estas salvedades, se han encontrado efectos antidepressivos de cargas de los cuatro aminoácidos precursores de las catecolaminas y la 5HT, cuya explicación tiene interés teórico y práctico. En la tabla 11 se resumen brevemente los efectos clínicos y neuroquímicos de estos aminoácidos. Por lo que se refiere a los precursores de las catecolaminas, la L-DOPA produce una activación psicomotriz que puede llegar a la agitación psicótica, sin que el estado de ánimo o el talante se modifiquen sustancialmente. Los efectos neuroquímicos de este aminoácido pueden estar involucrados en el efecto clínico, en particular en el aumento de la disponibilidad de DA, la disminución de la 5HT y la síntesis de falsos transmisores. Curiosamente, el antecesor de la L-DOPA, la tirosina, ha mostrado recientemente buenos efectos antidepressivos. La tirosina no se había empleado en la estrategia de la carga del precursor, porque las evidencias básicas indicaban que la hidroxilasa de la tirosina, que es la enzima limitante en la síntesis de las catecolaminas, se encontraba normalmente saturada por el sustrato, por lo que el exceso de tirosina no modificaría la síntesis de las catecolaminas. Sin embargo, recientemente se mostró que esta enzima no se encontraba totalmente saturada *in vivo* y que las cargas de tirosina podrían aumentar discretamente la síntesis y el recambio de las catecolaminas en el cerebro de animales. Animados por estos datos, Gelenberg y cols, y el grupo holandés de Van Praag, encontraron en varios ensayos (revisados por Baldessarini, 5), efectos antidepressivos de la tirosina,

TABLA 10
Correlación entre la potencia clínica y las acciones de los fármacos antidepressivos sobre los mecanismos de la neurotransmisión

Variables correlacionadas	r	P
Captación <i>in vitro/in vivo</i> de NE	0.89	>0.001
Efecto clínico/ captación <i>in vitro</i> NE de los análogos de imipramina de todos los fármacos antidepressivos	0.81	>0.05
Efecto clínico/ captación <i>in vivo</i> de NE	0.31	NS
Efecto clínico/ bloqueo del receptor alfa 1	0.10	NS
Efecto clínico/ bloqueo del receptor DA	-0.73	>0.02
Efecto clínico/ captación <i>in vitro</i> de 5HT	-0.20	NS
Efecto clínico/ bloqueo del receptor 5HT 1	0.15	NS
Efecto clínico/ bloqueo del receptor 5HT 2	-0.10	NS
Efecto clínico/ bloqueo de receptores H 1	-0.31	NS
Efecto clínico/ bloqueo de receptores H 2	-0.41	NS
Efecto clínico/ receptores muscarínicos	-0.51	NS
	-0.10	NS

Correlación de r de Spearman de 5 a 20 fármacos antidepressivos, modificada de la de Baldessarini (2)

TABLA 11

Efecto de los precursores de monoaminas sobre la depresión y los sistemas monoaminérgicos del cerebro

<i>Precursor</i>	<i>Efecto clínico</i>	<i>Efecto neuroquímico</i>
L-DOPA	Activación psicomotriz que puede llegar a la agitación y a la psicosis. No mejora los síntomas vegetativos ni el talante.	↑ síntesis y disponibilidad de DA No afecta mucho a la NE. ↓ síntesis de 5HT. Síntesis de falsos transmisores.
Tirosina	Acción antidepresiva similar a los tricíclicos. (Preliminar)	↓ discretamente la síntesis de catecolaminas.
Triptofano	Acción antidepresiva no confirmada en estudios controlados. Potencia a tricíclicos. Efectos paradójicos sobre sueño y manía, de acuerdo con la dosis.	↓ síntesis de 5HT y su producto pero muy poco la transmisión. Probable síntesis de vías colaterales.
5-Hidroxi-triptofano	Mejora un 50% de los pacientes Efectos favorables asociados a la clorimipramina	↑ síntesis y disponibilidad de 5-HT

Esta tabla resume múltiples estudios revisados por Gelenberg y cols. (1982), Baldessarini (5) y el autor.

comparables a los AH1. Estos son datos preliminares que requieren de confirmaciones más extensas; la interpretación neuroquímica es difícil debido a que los efectos del precursor no se pueden atribuir con certeza a la DA o a la NE. Los efectos limitantes de la dopamina-beta-hidroxilasa en la síntesis de NE, deberían, en principio, restringir duramente la síntesis de NE. Por otra parte, debe haber múltiples efectos sobre neuronas serotoninérgicas y mecanismos de aminas secundarias. Sin embargo, la investigación ulterior de los efectos antidepresivos de la tirosina y su correlación neuroquímica, se justifica plenamente.

Por lo que se refiere a los precursores de la serotonina, la mayoría de los estudios han usado triptofano por la evidencia de que la hidroxilasa del triptofano, que es la enzima limitante en la síntesis de la serotonina, no se encuentra normalmente saturada con su sustrato, a diferencia de lo que sucede con la hidroxilasa de la tirosina. Con esto, las cargas de triptofano aumentan la síntesis de la serotonina. En un informe reciente de cargas agudas y crónicas de triptofano (Díaz, 19), pudimos determinar en las ratas que, aunque efectivamente la carga de triptofano aumenta la síntesis y la degradación de la serotonina cerebral, los niveles de recambio de la poza funcional se ven poco afectados por un mecanismo muy eficiente de "derrame", por el cual todo exceso de serotonina sintetizada dentro de la neurona se vería rápidamente turnado a la MAO sin que afectara las tasas de liberación y, en consecuencia, la estimulación de los receptores. En cualquier caso, en unos 40 estudios clínicos revisados por Baldessarini (5), sólo la mitad reporta efectos benéficos en la depresión. Los estudios más numerosos que reportan efectos positivos son también los que más error pueden tener, por la falta de inclusión de grupos placebo en diseños doble ciego. Concordante con los datos básicos señalados arriba, la carga de triptofano parece potenciar los efectos de los IMAO y de la clorimipramina. Hay varias paradojas en los resultados de las cargas de triptofano; una de ellas es que las mismas cargas inducen al sueño y a la sedación en los animales y en los seres humanos.

Los efectos del triptofano sugieren que podría ser más útil como agente antimaniaco que como antidepresivo.

Actualmente no parece despertar interés la acumulación de más ensayos clínicos con triptofano solo, sin embargo, sería interesante continuar investigándolo en combinación con otros antidepresivos de efectos relativamente selectivos.

Los efectos del 5-OH-triptofano, el producto del triptofano y precursor inmediato de la 5HT, se han estudiado más, recientemente. Al menos 7 estudios proclaman efectos favorables en la depresión, pero 5 más reportan efectos nulos, desfavorables o benéficos en una proporción muy pequeña de casos. En algunos estudios se detallan efectos potenciadores del 5-OH-triptofano sobre los IMAO y la clorimipramina (Baldessarini, 5). El grupo de Van Praag ha estado investigando los efectos de este aminoácido en combinación con otros fármacos, y ellos son quienes reportan los efectos más benéficos.

Efectos de los antidepresivos y fisiopatología de la depresión

Uno de los intereses implícitos en la investigación de los efectos neurales de los antidepresivos es la posibilidad de hacer inferencias sobre los mecanismos patológicos de la depresión. El razonamiento básico para esta operación es el de "contraste": se supone que en cualquier patología, en este caso, en la depresión, hay un desequilibrio opuesto al efecto que las drogas contrarrestan. Este razonamiento no siempre está justificado, ya que hay evidencias de que ciertas drogas, por ejemplo, algunas utilizadas en cardiología para tratar arritmias, producen alteraciones fisiopatológicas similares a éstas, cuando se administran a animales de experimentación. En estos casos se suele pasar por alto el hecho de que el efecto de un fármaco es diferente en un organismo anormal que en otro sano. Por otro lado, hay una evolución histórica patente determinada por el advenimiento de técnicas y aparatos para la evaluación de la biología neural. Esta evolución es clara en el caso de los antidepresivos. Así, cuando se determinó que la reserpina depletaba las monoaminas cerebrales y que los inhibidores de la MAO las incrementaban, se supuso que disminuían

rían sus niveles en la depresión. Esto no se pudo documentar claramente. Poco después, cuando se pudo evaluar el metabolismo y el recambio de las aminas cerebrales y se observó que los AHI bloqueaban la recaptación de monoaminas en la terminal presináptica, se supuso que había un déficit de la transmisión, fundamentalmente noradrenérgica, en el cerebro, durante la depresión. La medición de los catabolitos de la norepinefrina en los líquidos biológicos de los pacientes, que en un principio resultó alentadora, se vio con el tiempo envuelta en una maraña de datos contradictorios y no reproducibles (19). El advenimiento de técnicas de enlace a radioligandos ha conducido en la actualidad a que las hipótesis involucren a los receptores. Detengámonos en este caso que ilustra el paradigma imperante. Se ha documentado bien que la administración prolongada de inhibidores de la MAO, AHI, terapia electroconvulsiva y carbonato de litio se asocia con la disminución de receptores noradrenérgicos alfa-2 en el cerebro de animales (Baldessarini, 6). Dado que se supone, por evidencias básicas, que los receptores alfa-2 están situados en la presinapsis y que regulan parcialmente la liberación del transmisor, la hipótesis actual implica que la disminución de estos receptores se acompaña de un incremento en la liberación y, con ello, de la corrección del déficit de la transmisión noradrenérgica. Sin embargo, como hemos visto, también se han reportado disminuciones de los receptores beta que están localizados en la postsinapsis (17), lo cual resulta contradictorio con la hipótesis noradrenérgica. Ahora bien, respecto a los receptores alfa-2, ha surgido simultáneamente la evidencia de que la depresión endógena se relaciona con una supersensibilidad de estos receptores en las plaquetas; esta evidencia ha sido documentada extensamente por el grupo vasco de García-Sevilla (11). Sin embargo, aun esta hipótesis tan específica no está libre de dificultades. El propio García-Sevilla menciona que el grupo de Murphy, usando índices neuroendócrinos, obtuvo evidencia de subsensibilidad de los receptores alfa-2 centrales en pacientes deprimidos. Por otro lado, como hemos visto, no todos los antidepresivos disminuyen estos receptores en el cerebro de los animales de experimentación. El estado actual de este problema ha sido revisado extensamente por Kafka y Paul (12). Estos autores mencionan que usando las técnicas de enlace a radioligandos (tan en boga por su simplicidad), unos seis grupos de trabajo han observado un número incrementado —sin cambios en la afinidad— de receptores plaquetarios alfa-2 en pacientes deprimidos, en tanto que otros cuatro no encuentran diferencias. García-Sevilla ha sugerido que las diferencias se deben al ligando que se usó. Kafka y Paul destacan acertadamente que las técnicas de enlace por sí mismas no son definitivas si no se complementan con índices funcionales, y que el tratamiento crónico con fármacos antidepresivos en animales y humanos, ha reportado indistintamente que estos no afectan, aumentan ni disminuyen los receptores alfa-2 plaquetarios. Los revisores llegan a una conclusión que parece reproducirse cada vez que surge, y se pone a prueba la hipótesis molecular de un padecimiento psiquiátrico y del mecanismo de acción de las drogas que lo contrarrestan: no está claro si el incremento de los receptores alfa-2 plaquetarios está relacionado con la depresión y, en caso de que así sea, si éste refleja los síntomas, los cambios fisiológicos o el proceso fisiopatológico básico del

padecimiento. Empieza a surgir el mismo tipo de hipótesis respecto a los receptores serotoninérgicos, lo cual se puede ejemplificar con el trabajo y la teorización de un grupo de Oxford (Cowen y cols, 7), sobre las acciones de la desipramina. Los autores presentan evidencias de que esta droga potencia la transmisión central de serotonina implicada en la secreción de prolactina, e incrementa los sitios de enlace plaquetario a LSD, que se toman como representativos de receptores S2 centrales. El primer efecto concordaría con la idea de que la droga inhibe la recaptación de serotonina, pero el segundo implica un efecto contradictorio a la hipótesis sobre los receptores.

La idea de que no se puede imputar a un neurotransmisor o receptor la fisiopatología de la depresión, está fuertemente respaldada por los datos biológicos. Por ejemplo, en la revisión de Stephen Stahl (19) sobre las medidas de metabolitos en el líquido cefalorraquídeo como índice de algunos padecimientos neuropsiquiátricos, se establece que la reducción del MHPG, supuestamente característica de pacientes deprimidos, no ha sido corroborada en estudios recientes. En contraste, diez grupos independientes han tomado la disminución de 5HIAA como un índice que se correlaciona con la conducta suicida. Paradójica y significativamente, el 5HIAA cerebrospinal disminuye con cualquier tratamiento antidepresivo, inhabilitando al clínico para usar este índice como medida de la eficacia terapéutica. Estos hechos van en contra de la idea, un tanto elemental, que se sigue teniendo de que un fármaco eficiente debe contrarrestar o revertir los índices biológicos anómalos en un padecimiento determinado.

El grupo de Sulser del Instituto Neuropsiquiátrico de Tennessee (Sanders-Bush y cols, 17) ha revisado la evidencia de que tanto la serotonina como la norepinefrina están involucradas en el efecto de los AHI sobre el receptor beta-adrenérgico. Esto es de interés porque la mayoría de los tratamientos antidepresivos eficaces disminuyen la densidad de los receptores beta o desensibilizan el sistema cerebral de la adenilciclasa acoplado a este receptor. Significativamente, se requiere una transmisión serotoninérgica intacta para que se produzca la regulación hacia abajo de los receptores beta por los AHI. Esto podría explicar los informes clínicos de la década pasada de que la para-clorofenilalanina —un inhibidor de la síntesis de la serotonina— nulifica el efecto terapéutico de los AHI. La evidencia molecular indica que la serotonina desacopla al receptor beta-adrenérgico de la adenilciclasa mediante receptores S2. El grupo de Tennessee ha avanzado en el estudio del papel de los mecanismos postsinápticos de la transducción —que involucran flujos de calcio, metabolismo del ácido araquidónico, producción de GMP y activación de quinasas— en la mediación de la alteración de receptores que pueden estar involucrados en las acciones de los fármacos antidepresivos. Este estudio es otro ejemplo de la manera como el avance técnico en las neurociencias provee de hipótesis explicativas de las bases biológicas de un padecimiento psiquiátrico y de los mecanismos de acción de los fármacos que lo contrarresten.

Comentario

No se sabe cómo actúan los antidepresivos. Todas las hipótesis formuladas sobre sus mecanismos de acción,

que se refieren a las teorías de alteración fisiopatológica en las depresiones, tienen datos sustanciales en contra, que las desacreditan. Sin embargo, esto no es un enunciado pesimista en el sentido de que toda la investigación realizada sea inválida y las hipótesis incorrectas. Todo lo contrario. Lo que indica el gran cúmulo de estudios realizados es que los paradigmas usuales para teorizar sobre el sustrato biológico de las alteraciones psiquiátricas y los mecanismos de acción de los psicofármacos, ya no son eficaces. En particular, parece obsoleto atribuir al desequilibrio de un neurotransmisor, tanto un padecimiento psiquiátrico como el efecto de un psicofármaco. Se perfila, cada vez con mayores evidencias, que los fármacos con efectos mentales y conductuales tienen múltiples acciones sobre varios sistemas de transmisores centrales. Algunos de ellos, aun los que comparten acciones farmacológicas determinadas, como los antidepresivos que nos ocupan ahora, poseen efectos predominantes sobre diversos tipos de receptores. Da la impresión de que cada fármaco tiene un sitio de acción específico, y que de allí produce una serie de cambios consecutivos de orden transináptico que afectan a otros sistemas. Podríamos decir en este sentido que algunos antidepresivos actúan predominantemente bloqueando la recaptación de NE en las terminales presinápticas. Este sería el caso de los AHI. Otros parecen actuar predominantemente sobre el mismo mecanismo en la terminal serotoninérgica y alguno sobre la dopaminérgica. La mayoría de los antidepresivos son buenos agentes antimuscarínicos, pero esto tampoco es un requisito *sine qua non*. Lo que indica todo esto es que el sustrato neural de la acción antidepresiva es un sistema multisináptico constituido por neuronas específicas que forman una red en amplios sectores cerebrales. Se pueden obtener efectos antidepresivos modificando compuertas sinápticas diversas de esta red, lo cual llevaría al sistema completo a un nuevo nivel de funcionamiento; el reto de la investigación moderna en psicobiología es empezar a delinear los subsistemas neuronales que integran el circuito. Es evidente que hay neuronas monoaminérgicas y colinérgicas involucradas, pero hay que establecer dónde se encuentran y dónde están sus terminales y receptores; dónde están los contactos sinápticos y sus efectos sobre la neurona efectora. Esto significa el inicio de una nueva etapa en la investigación psicobiológica y un reto apasionante.

Para terminar, quiero añadir que es importante cuestionarse qué contenido lógico tiene el concepto de "mecanismo de acción" de una droga, en este caso de un grupo de psicofármacos con efectos mentales y conductuales antidepresivos. La idea implica, en general, una visión re-

duccionista, según la cual los efectos moleculares de un fármaco van eventualmente a dar cuenta coherente y completa de sus efectos conductuales o mentales. Esta noción, a su vez, requiere que estos últimos sean totalmente reducibles a los primeros, lo cual es discutible. Aunque, desde luego, el problema de la reducción no ha sido totalmente resuelto, es conveniente recordar que desde el advenimiento de la Teoría de los Sistemas Generales, se ha ido esclareciendo que los niveles diversos de organización requieren de análisis propios, lo que no elimina la posibilidad de relacionar las observaciones de un nivel con las de niveles contiguos. Así, lo que está en el fondo de la presente discusión es la relación existente entre lo mental, lo conductual y lo neural o biológico. Sin entrar aquí en las diversas soluciones teóricas de este llamado "problema mente-cuerpo", sólo deseo hacer patente que la teoría implícita del investigador o del clínico, va a matizar de una manera definitiva sus criterios y opiniones sobre un problema tan concreto como los "mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos". Por ejemplo, si el sujeto considera que la mente es función del cerebro, o sea que lo psicológico emerge de lo neurobiológico, o bien que existe una identidad entre ambos, favorecerá la solución de la reducción y estará permanentemente a la búsqueda y a la espera de que se encuentre el trastorno biológico que sería la "causa" del problema, desdeñando el análisis conductual o mental por ser meros resultantes.

He postulado en otra ocasión (Díaz, 10), que la solución de correlación podría proveer de una plataforma explicativa más adecuada a la psiquiatría. Según esto, lo mental, lo conductual y lo neural serían aspectos diferentes de un evento o proceso único y lo que habría que encontrar son las correlaciones entre los análisis de cada uno. Por lo que se refiere a la depresión y a los fármacos que la contrarrestan, habría que generar modelos integrativos entre estos aspectos y considerar que se trata de procesos y estados con facetas fenomenológicas distintas. Remito al lector a los esfuerzos de Akiskal y McKinney (1) para integrar con bastante éxito diez modelos conceptuales de depresión, incluyendo cuatro psicoanalíticos, dos conductuales, dos biológicos, uno social y otro existencial. En suma: el "mecanismo de acción" de los antidepresivos está en los efectos de estas drogas sobre los contenidos de la experiencia, sobre el comportamiento animal o humano y sobre las variables biológicas o neurales. Es deseable diseñar experimentos en los cuales se puedan observar y analizar simultáneamente más de uno de los aspectos, para establecer correlaciones entre ellos, lo cual ampliaría y profundizaría la visión sobre sus efectos.

REFERENCIAS

1. AKISKAL H S, MCKINNEY W T: Overview of recent research in depression. *Arch Gen Psychiat* 32: 285-305, 1975
2. BALDESSARINI R J: How do antidepressants work? En: *Affective Disorders*. Davis J M, Maas J W, (eds.). Washington D C. American Psychiatric Press: 243-259, 1983.
3. BALDESSARINI R J: Clinical pharmacology and side effects of antipsychotic and mood-stabilizing drugs used in the treatment of psychiatric patients with chronic or recurrent disorders. En: *The Chronic Psychiatric Patient in the Community*. Barofsky I, Budson R D, (eds.) Nueva York. Spectrum: 321-379, 1983 a.
4. BALDESSARINI R J: *Biomedical Aspects of Depression and its Treatment*. Washington D C. American Psychiatric Press, 1983b.
5. BALDESSARINI R J: Treatment of depression by al-

- tering monoamine metabolism: precursors and metabolic inhibitors. *Psychopharmacol Bull*, 20: 224-239, 1984.
6. BALDESSARINI R J: *Chemotherapy in Psychiatry*. Cambridge, Harvard, 1985.
 7. COWEN P J, GEANEY D P, SCHACHTER A R, GREEN A R, ELLIOTT J M: Desipramine treatment in normal subjects. *Arch Gen Psychiat* 43: 61-67, 1986.
 8. DIAZ J L: Avances en quimioterapia psiquiátrica. *Gac Med Mex* 117: 183-187, 1981.
 9. DIAZ J L: *Modelos de Esquizofrenia y Serotonina Cerebral*. Universidad Autónoma de México, 1985.
 10. DIAZ J L y cols: *Análisis Estructural de la Conducta*. Universidad Nacional Autónoma de México, 1985.
 11. GARCIA-SEVILLA J A, GUIMON J, GARCIA-VALLEJO P, FUSTER M J: Biochemical and functional evidence of supersensitive platelet α -adrenoceptors in major affective disorder. *Arch Gen Psychiat* 43: 51-57, 1986.
 12. KAFKA M S, PAUL S M: Platelet α_2 -adrenergic receptors in depression. *Arch Gen Psychiat* 43: 91-95, 1986.
 13. MURPHY D L: New contributions from basic science to understanding the effects of monoaminoxidase inhibiting antidepressants. *J Clin Psychiat* 47: 37-43, 1984.
 14. PRESKORN S H, IRWIN G H, SIMPSON S, FRIESEN D, RINNE J, JERKOVICH G: Medical therapies for mood disorders alter the blood-brain barrier. *Science* 213: 469-471, 1981.
 15. RICHELSON E, PFENNING M: Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur J Pharmacol* 104: 277-286, 1984.
 16. RICHELSON E: The newer antidepressants: structures, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed mechanisms of action. *Psychopharmacol Bull* 20: 213-223, 1984.
 17. SANDERS-BUSH E, CONN J, SULSER F: The serotonin/norepinephrine-linked beta-adrenoceptor system and the mode of action of antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 21: 373-378, 1985.
 18. STAHL S M: Regulation of neurotransmitter receptors by desipramine and other antidepressant drugs: the neurotransmitter receptor hypothesis of antidepressant action. *J Clin Psychiat* 45: 37-44, 1984.
 19. STAHL S M: Can CSF measures distinguish among schizophrenia, depression, movement disorders, and dementia? *Psychopharmacol Bull* 21: 396-399, 1985.
 20. STAHL A M, PALAZIDOU L: The pharmacology of depression: studies of neurotransmitter receptors lead the search for biochemical lesions and new drug therapies. *Trends in Pharmacological Sciences* 7: 349-354, 1986.