

EL SISTEMA SEROTONINÉRGICO EN EL PACIENTE DEPRIMIDO.

SEGUNDA PARTE

Julia Moreno,¹ María G. Campos,² Carmen Lara,³ Carlos Torner⁴

SUMMARY

Nowadays there are increasing number of studies to support the crucial role of monoamines in depressive disorders. Among them are studies such as long-term treatment of antidepressants whose mechanism of action regulates monoamine metabolism, monoamine receptor density and post-mortem studies.

An acute increase in monoamine concentration at the synaptic cleft might induce desensitization of brain auto- and hetero-receptors which explains the therapeutic antidepressive response. This has been proved by monoamine depletion studies in which an antidepressant effect or a patient relapse has been observed. Likewise, the antidepressive therapeutic response occurs earlier when auto-receptors are pharmacologically blocked at nervous and somatodendritic terminals.

In the first part of this review, post-mortem studies related with the serotonergic system were analyzed, as well as the usefulness of measuring serotonin, triptophan, and serotonin metabolite levels in different biological fluids of depressed patients. In this second part, alterations in platelet transporter and serotonin receptors are discussed as platelet is considered a neural serotonergic model. Platelets are capable of storing and releasing serotonin in a similar manner as serotonergic synaptosomes. Thus, platelets and serotonergic synaptic terminals share biochemical and morphological properties.

Serotonin transporter in platelets of depressed patients

Due to the difficulty to obtain human brain samples and disagreements in the post-mortem studies, platelets have been suggested as a peripheral model to study neural serotonin uptake. The model is supported by the fact that platelet properties are similar to those of neuronal serotonergic synaptic terminals.

Serotonin studies in platelets have been useful in clinical aspects such as depressive disturbances. Radioligand studies in platelets from untreated depressed patients have shown a decrease in [³H]-imipramine binding sites, compared to the binding in platelets from control subjects. Since that decrease has been consistently confirmed in studies on affective subjects, it has been proposed as a specific biomarker of depressed patients. Nevertheless, some researchers have not found similar results, and no explanation of the variability in the density of [³H]-imipramine binding sites has been proposed.

Serotonin receptor changes in depressed patients

The hypothesis on receptor adaptative changes proposes that there is a depletion of monoaminergic neurotransmitters in depressed subjects which induces a compensatory regulation in the number and/or function of receptors. To explore this different techniques as the following have been developed:

- Techniques to evaluate receptor density and affinity, including post-mortem radioligand binding to serotonin receptors in brain tissue and in platelets from depressed patients.
- Techniques to evaluate receptor regulation and sensitivity by using neuroendocrine tests described below.

Somatodendritic 5HT_{1A} autoreceptor dysfunction in depressive disorders

Dysfunction of presynaptic somatodendritic 5HT_{1A} autoreceptors has been found in behavioral changes related to anxiety, depression and alcoholism. Neuroendocrine tests after the administration of 5-HT_{1A} agonists have been used as an index of 5-HT_{1A} receptor function. It seems that azapirodecaneiones increase plasmatic concentrations of prolactin, somatotropin, and adrenocorticotropin; they also seem to decrease body temperature.

In depressed patients, the hypothermia response, following presynaptic 5-HT_{1A} receptor stimulation, and the neuroendocrine response, following hypothalamus postsynaptic 5-HT_{1A} receptor stimulation, were both diminished. These findings suggest a desensitization or down-regulation of pre- and post-synaptic 5-HT_{1A} receptors in depressed patients.

Platelet 5-HT_{2A} receptors in depressed patients

Density and affinity

Most radioligand studies have found an increase of platelet 5-HT_{2A} receptors either in major depression patients or in attempted suicide patients. However, Rosel et al. studied platelets from depressed patients, finding an increment in the 5-HT_{2A} platelet receptors affinity for [³H]-ketanserin, but not in the receptors density.

Functional capacity

The evaluation of receptor function and sensitivity in platelets is performed after serotonin stimulation by using neuroendocrine tests and some other functional tests, such as platelet aggregation, morphological changes, quantification of intracellular calcium, and second messengers quantification.

Despite being widely used, neuroendocrine tests are not completely reliable because they could be influenced by factors

¹ División de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente; Hospital General, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

² Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

³ Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente; Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

⁴ Departamento de Atención a la Salud, CBS, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, México D.F.

Correspondencia: QFB Julia Moreno, Laboratorio Clínico, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Calzada México Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F. Tel: 56552811 ext. 311. e.mail:moreno@imp.edu.mx

such as: stress on the hypothalamus-hypophysis axis, the lack of stereo-selective agonists and antagonists for different subtype serotonin receptors, and the effect of the drugs on other neurotransmitter systems. Other methodological aspects, such as: population heterogeneity, small samples, lack of variable control (i.e. age, sex, doses, diet, menstrual cycle), and placebo effects, are limitations to the neuroendocrine tests related to a single neurotransmitter system (serotonin).

Results from platelet functional studies are contradictory as well. Platelet aggregation assays in depressed patients suggested a down-regulation of 5-HT_{2A} receptors, compared to platelets from healthy subjects. However, some other studies have found no differences. Other platelet function responses mediated by 5-HT_{2A} receptors, such as morphology changes, intracellular calcium, and phosphatidyl inositol hydrolysis, suggest a receptor up-regulation or hypersensitivity in depressed patients.

Despite some disagreement among the results of platelet 5-HT_{2A} receptor studies in depressed patients, most of them have reported an increase in 5-HT_{2A} receptors density in these patients. However, suicidal behavior is clearly correlated to such an increase. Similar results have been observed in most post-mortem studies reporting an increase of 5-HT_{2A} receptors in the prefrontal cortex. Protein synthesis and mRNA for 5-HT_{2A} receptors are increased in prefrontal cortex and hippocampus in adolescent and adult suicide victims. These findings suggest that changes in the brain serotonergic system are related to depressive states and suicidal behavior.

Human brain imaging techniques as well as molecular genetics studies may be additional tools to support the understanding of the neurobiology of depressive states, and their treatment.

Key words: Depression, serotonin, 5-hydroxy-indolacetic acid, melatonin, platelets.

RESUMEN

Actualmente existe un gran número de evidencias que sustentan la importancia de las monoaminas en el trastorno depresivo. Estas se han obtenido por medio del estudio del efecto a largo plazo del tratamiento antidepressivo sobre dichas monoaminas, y en aspectos como la densidad de sus receptores en modelos animales y en pacientes deprimidos, así como mediante estudios realizados en tejidos *post mortem* de los mismos.

Se comenta que un incremento agudo en la cantidad de monoaminas en las sinapsis parece inducir la desensibilización de los autorreceptores y hetero-receptores localizados en ciertas regiones del cerebro, lo que puede deberse a la alta actividad monoaminérgica central que coincide con la aparición de la respuesta terapéutica en el paciente deprimido.

Estas evidencias proporcionan mayor sustento a la hipótesis de que el efecto antidepressivo resulta de los grandes cambios adaptativos en los receptores autorreguladores y heterorreguladores monoaminérgicos.

Con base en las consideraciones anteriores, en la primera parte de esta revisión se analizaron los estudios *post mortem* relacionados con el sistema serotoninérgico. Además, se revisó la utilidad de la medición de los niveles de serotonina, de su precursor (TRP), y de sus metabolitos, en diferentes fluidos biológicos del paciente deprimido. En esta segunda parte se discuten las alteraciones del transportador y de los receptores serotoninérgicos.

El transportador de serotonina en el paciente deprimido. Debido a que los estudios sobre el transportador serotoninérgico

del tejido nervioso han producido resultados confusos, y a la dificultad para obtener muestras de este tejido para su estudio, a lo que se añan discrepancias encontradas en los resultados *post mortem*, se ha sugerido que las plaquetas podrían ser un modelo periférico para el estudio del transportador serotoninérgico neuronal.

Los estudios sobre la serotonina en plaquetas han sido de utilidad en aspectos clínicos como los trastornos depresivos. Se han encontrado así disminuciones en los sitios de unión de [³H]-imipramina en plaquetas de pacientes deprimidos sin tratamiento. Este hallazgo es uno de los más reproducidos en la biología de los trastornos afectivos, y se ha propuesto como un indicador específico y como un marcador de estado de la depresión. Sin embargo, algunos autores no han reproducido los resultados, y tampoco se ha establecido una explicación racional de la variabilidad de la densidad de los sitios de unión.

Alteraciones de los receptores serotoninérgicos en la depresión. Aunque hay inconsistencias entre los estudios sobre los receptores 5-HT_{2A} plaquetarios de pacientes deprimidos, la mayoría de éstos refiere que la densidad de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} se encuentra elevada en el paciente deprimido. Sin embargo, más bien parece ser la conducta suicida la que se correlaciona muy claramente con el incremento en la densidad de los receptores 5-HT_{2A} plaquetarios, situación que también se ha reportado en la mayoría de los estudios *post mortem*.

Las técnicas modernas, no invasivas -que permiten obtener imágenes del cerebro humano y medir directamente algunos fenómenos, como el metabolismo de la glucosa o del oxígeno, así como sustancias metabólicas o receptores-, serán junto con los avances en genética molecular, herramientas adicionales que favorecerán el entendimiento de la neurobiología de la depresión y su tratamiento.

Palabras clave: Depresión, serotonina, ácido 5-hidroxi-indolacético, melatonina, plaquetas.

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe un gran número de evidencias que sustentan el importante papel de las monoaminas en el trastorno depresivo. Estas se han obtenido por medio del estudio del efecto a largo plazo del tratamiento antidepressivo sobre dichas monoaminas, y en aspectos como la densidad de sus receptores en modelos animales y en pacientes deprimidos, así como en estudios realizados en tejidos *post mortem* de los mismos. Adicionalmente, se ha sugerido que un incremento agudo en los niveles de las monoaminas en la sinapsis sólo puede ser la etapa inicial de una cascada de sucesos que dan por resultado la actividad antidepressiva (Piñeyro y Blier, 1999).

Este incremento agudo en la cantidad de monoaminas en las sinapsis parece inducir una desensibilización de los autorreceptores y heterorreceptores localizados en ciertas regiones del cerebro, que puede deberse a la alta actividad monoaminérgica central que coincide con la aparición de la respuesta terapéutica. Esos cambios adaptativos responsables del efecto terapéutico depen-

den de la disponibilidad de las monoaminas específicas en la sinapsis, lo que se ha demostrado mediante la depleción de estas monoaminas, lo que revierte el efecto antidepressivo causando la recaída del paciente deprimido. Además, el bloqueo de los autorreceptores de las terminales nerviosas y somatodendríticas incrementa la velocidad de respuesta del tratamiento antidepressivo. Estas evidencias proporcionan mayor sustento a la hipótesis de que el efecto antidepressivo resulta de los grandes cambios adaptativos en los autorreceptores y heterorreguladores monoaminérgicos.

Con base en las consideraciones anteriores, en la primera parte de esta revisión se analizaron los estudios *post mortem* relacionados con el sistema serotoninérgico. Se revisó asimismo la utilidad de la medición de los niveles de serotonina, de su precursor (TRP) y de sus metabolitos, en diferentes fluidos biológicos del paciente deprimido. En esta segunda parte se discuten las alteraciones del transportador y de los receptores serotoninérgicos plaquetarios, considerando que su mecanismo celular es similar al de las neuronas serotoninérgicas. Esta alternativa es interesante porque las plaquetas sanguíneas son fáciles de separar y purificar. Con todo, la razón más importante es que existe una noción, fuertemente sustentada, de que las plaquetas acumulan, almacenan y liberan serotonina de manera análoga a los sinaptosomas serotoninérgicos (Sneddon y Stahl, 1972). Las plaquetas y las terminales sinápticas serotoninérgicas presentan propiedades bioquímicas y varias características morfológicas semejantes.

LA DISFUNCIÓN DEL TRANSPORTADOR 5-HT (5-HTT) EN PACIENTES DEPRIMIDOS

En la sección de estudios *post mortem* de este trabajo se mencionaron los hallazgos en tejido de diversas áreas del sistema nervioso central; sin embargo, cabe aclarar que los estudios no son concluyentes. Sneddon (1972) refiere que existe un paralelismo entre los parámetros cinéticos del transportador serotoninérgico en ambos tejidos. La K_m para la recaptura de serotonina en el tejido nervioso es similar a la de la recaptura de serotonina en plaquetas, pues ambas tienen un valor aproximado de 10^{-7} M, aunque varían según la técnica experimental empleada, así como la composición del medio de incubación. Tanto en sinaptosomas como en plaquetas, el transporte de serotonina depende absolutamente de la concentración externa de Na^+ y es estimulado por K^+ . En adición al transporte activo de serotonina, en las plaquetas y en el tejido nervioso la 5-HT se acumula mediante un proceso de difusión pasiva. Sin embargo, en ambos tejidos este proceso ha recibido poca atención debido a que es considerado de nula importancia fisiológica. El proceso pasivo se reduce a la captura de

serotonina en altas concentraciones de sustrato en el medio, y no es influido por drogas como la clorpromazina y la desmetil-imipramina, que bloquean el proceso del transporte activo (Fuks, 1964).

Con base en los estudios anteriores, Shaw y cols. (1967) encontraron que la recaptura y la liberación de serotonina eran normales en plaquetas de pacientes deprimidos. En cambio, Tuomisto y cols. (1979) encontraron que la recaptura de 5-HT permanecía disminuida en las plaquetas de pacientes deprimidos. Además, observaron que la B_{max} de recaptura serotoninérgica plaquetaria estaba reducida considerablemente en pacientes deprimidos, mientras que la K_m era normal.

A su vez, Langer y cols. (1981a, b) y Paul y cols. (1981) encontraron disminuciones en los sitios de unión de [3 H]-imipramina en plaquetas de pacientes deprimidos sin tratamiento. Este resultado ha sido uno de los más reproducidos en la biología de los trastornos afectivos (Langer y Galzin, 1988; Ellis y Salmond, 1994), y se ha propuesto como un indicador específico de la depresión mayor.

Owens y Nemeroff (1994, 1998) mencionan que pacientes con trastorno de pánico, manía, fibromialgia, enfermedad de Alzheimer y depresión atípica no mostraron ninguna alteración en la fijación de [3 H]-imipramina en las plaquetas, mientras que sí se encontraron alteraciones en las plaquetas de pacientes deprimidos que no habían recibido tratamiento. Sin embargo, estos hallazgos no han sido reproducibles del todo (Lawrence y cols., 1993; Bakish y cols., 1997). Asimismo, en el estudio desarrollado por Mellerup y Langer (1990) no se encontró información confiable que mostrara que las medidas de la B_{max} del transportador de serotonina fueran una herramienta de diagnóstico válida o que sirvieran como un indicador en el tratamiento de los trastornos mentales, particularmente en la depresión. Al respecto, recientemente se publicó una revisión de los requisitos metodológicos para medir el transportador de serotonina; en ella aparecen resultados que pueden ayudar a esclarecer las diferencias entre los diversos estudios (Jurado y cols., 2003).

Por otro lado, Freeman y cols. (1993) encontraron una disminución de la fijación de 3H-imipramina a las plaquetas de pacientes deprimidos antes del inicio del tratamiento, mientras que la recuperación clínica se asoció con un incremento en el número de los sitios de unión a [3 H]-imipramina. Castroviovanni y cols. (1995) reportaron que los pacientes con una densidad baja de los sitios de unión a [3 H]-imipramina en plaquetas previa al tratamiento, tendían a responder mejor al tratamiento con fluoxetina que aquellos que tenían una densidad alta de los mismos sitios antes del tratamiento. Por ello sugirieron que los valores reducidos en la densidad del transportador serotoninérgico se podrían usar

como un marcador de estado de la depresión (Tollefson y cols., 1996; Owen y Nemeroff, 1998).

Estudios recientes en los que se han usado ligandos más selectivos para este transportador, como la [³H]-paroxetina o el [³H]-citalopram, empleados en los estudios de unión ligando-transportador, encontraron una reducción en el número de sitios de unión en plaquetas de pacientes deprimidos sin tratamiento, en comparación con sujetos controles sanos comparados por edad, lo que confirma los hallazgos de estudios previos (D'Hond y col., 1994; Bakish y cols., 1997; Owen y Nemeroff, 1998).

Es posible que los avances en la biología molecular permitan caracterizar los componentes que regulan la expresión del transportador de 5-HT en el cerebro y en las plaquetas, y se pueda determinar así si el gen responsable de la síntesis del transportador serotoninérgico se encuentra estructuralmente alterado en pacientes deprimidos, como lo sugirieron Cuenca y cols. (1996).

Otras herramientas, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), podrán ayudar a dilucidar la especificidad de los hallazgos reportados, a determinar las áreas anatómicas alteradas en la depresión y a predecir la respuesta al tratamiento, como lo muestran Malison y cols. (1998) y Kugara y cols. (2004).

ALTERACIONES DE LOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS EN LA DEPRESIÓN

La hipótesis de los cambios adaptativos de los receptores propone que en sujetos deprimidos el agotamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos induce una regulación compensatoria en el número y/o funcionalidad de sus receptores (Sulser y cols., 1978; Charney y cols., 1981).

Como mencionan Gómez y cols. (2001), los métodos empleados para estudiar esta posibilidad son:

- Métodos que evalúan la densidad (B_{max}) y la afinidad (Kd) de los receptores.
- Métodos que evalúan la funcionalidad o la sensibilidad de los receptores. Estos incluyen las pruebas neuroendocrinas y diversos estudios funcionales en plaquetas, además de técnicas de agregación, de cambios en las formas de las plaquetas, de cuantificación del incremento de calcio intraplaquetario y de cuantificación de los segundos mensajeros, todas ellas tras la estimulación plaquetaria con serotonina.

DISFUNCIÓN DEL AUTORRECEPTOR 5HT_{1A} SOMATODENDRÍTICO EN LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS

La disfunción de los autorreceptores 5HT_{1A} somatodendríticos presinápticos puede ocasionar alteraciones

conductuales en que la ansiedad es prominente; no obstante, esta disfunción también se presenta en pacientes deprimidos y en alcohólicos (Struder y Weiker, 2001). El tratamiento crónico produce una desensibilización de los autorreceptores 5HT_{1A} somatodendríticos (Elhwuegi, 2004).

Densidad y afinidad

Mediante pruebas de fijación a receptores 5-HT_{1A} en la corteza de cerebros de suicidas, no se encontraron diferencias importantes en la densidad de estos receptores (Dillon, 1991; Arranz, 1994; Gómez y cols., 2001).

Capacidad funcional

Las pruebas neuroendocrinas como respuesta a la administración de agonistas de los receptores 5-HT_{1A} como las azapirodecanedionas (buspirona, ipsapirona, genipirona y tandospirona), se han utilizado como índice de la funcionalidad de estos receptores. Si se considera el efecto de estos agonistas como un grupo, al parecer todos tienen la capacidad de aumentar las concentraciones plasmáticas de prolactina, de la hormona del crecimiento y de la hormona adrenocorticotrópica, así como de disminuir la temperatura. Se ha observado que la respuesta de hipotermia secundaria a su acción sobre los receptores presinápticos 5-HT_{1A}, así como la respuesta neuroendocrina secundaria a la estimulación de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} del hipotálamo se encuentran disminuidas en los pacientes deprimidos, lo que sugiere que los receptores presinápticos y postsinápticos pudiesen encontrarse desensibilizados o hipofuncionales en pacientes con depresión (Gómez y cols., 2001).

LOS RECEPTORES 5-HT_{2A} PLAQUETARIOS EN PACIENTES DEPRIMIDOS

Densidad y afinidad

Mediante técnicas de fijación de radioligandos a los receptores 5-HT_{2A} de la membrana plaquetaria, la mayoría de estudios en plaquetas de sujetos con depresión mayor o intento suicida han encontrado un incremento en la densidad de los sitios de unión a estos receptores (Biegon, 1990; Sheline y cols., 1995; Rao y cols., 1998; Serres, 1999). También se encontraron incrementos en la densidad de los receptores plaquetarios en sujetos con trastorno distímico (Dun y cols., 1996) y en el síndrome de depresión estacional (SAD) (Stain-Malmgren y cols., 1998); sin embargo, en otros estudios no se encontraron diferencias (Pandey y cols., 1995; Bakish y cols., 1997; Rosel, 1999). Rosel y cols. (1999) reportaron un incremento discreto en la afinidad de la [³H]-ketanserina por los receptores plaquetarios 5-HT_{2A} de pacientes deprimidos, pero sin cambios en la densidad de estos receptores.

Capacidad funcional

Aunque las pruebas neuroendocrinas se han utilizado ampliamente, aún no han sido totalmente evaluadas. Su uso es limitado debido a factores como la ausencia de agonistas y antagonistas específicos estereoselectivos para los subtipos de receptores serotoninérgicos, los efectos de éstos sobre otros sistemas de neurotransmisión o la influencia del estrés sobre el eje hipotálamo-hipofisiario (Gómez Gil y cols., 1996).

Otros aspectos metodológicos, como la heterogeneidad de la población estudiada, el limitado número de sujetos incluidos, el poco control de variables como la edad, el sexo, la fase menstrual, las dosis, la dieta, así como el efecto placebo, limitan también la interpretación de los resultados de las pruebas neuroendocrinas. A pesar de esto, las alteraciones más consistentes se han encontrado en pruebas neuroendocrinas que actúan sobre las terminales presinápticas (L-triptofano, fenfluramina y clomipramina). En contraste, la respuesta a la administración de agonistas 5-HT_{1A} y 5-HT_{2/1C} no es consistente. Estos datos sugieren que los sujetos deprimidos presentan una disfunción de la neurotransmisión serotoninérgica secundaria a la disminución de la liberación de 5-HT más que una alteración de la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos postsinápticos (Cowen, 1993; Gómez Gil y col., 1996).

Los estudios funcionales en plaquetas refieren datos igualmente contradictorios. Las pruebas de agregación de plaquetas de pacientes deprimidos en comparación con sujetos sanos sugieren una disminución de la funcionalidad de los receptores 5-HT_{2A} (Buther y Leonard, 1988; McAdams y Leonard, 1992), aunque cabe aclarar que otros autores no encontraron diferencias (McBride y cols., 1994; Wood y cols., 1984). Estudios basados en la estimulación de las plaquetas con 5-HT y la cuantificación posterior del cambio de la forma plaquetaria (Brusov, 1989), en el incremento del calcio intraplaquetario (Mikuni y cols., 1992; Yamawaki y cols., 1996; Delisi y cols., 1998, 1999; Berk y cols., 1998), y en la hidrólisis del fosfoinositol (Mikuni y cols., 1991), respuestas mediadas por los receptores 5-HT_{2A}, sugieren un incremento de la funcionalidad o una hipersensibilidad de estos receptores en pacientes con depresión en comparación con los controles (Gómez y cols., 2001). Respecto al comportamiento de los receptores con el tratamiento, se esperaría que la terapia antidepresiva corrigiera la disfunción del sistema serotoninérgico, lo que daría lugar a la disminución de los receptores serotoninérgicos. En relación con esto, Meyer y cols. (2001) reportaron que pacientes deprimidos sin tratamiento, a los que se administró paroxetina durante seis semanas, mostraron una regulación a la baja de los receptores 5-HT_{2A}, medidos por medio de tomografía por emisión de positrones (PET), pero sólo en la re-

gión cortical de sujetos depresivos jóvenes (entre 20 y 30 años de edad) y sin efectos en la densidad de tales receptores en pacientes mayores (entre 30 y 40 años). Por lo anterior, Meyer y cols. (2001), concluyeron que la regulación a la baja de los receptores 5-HT_{2A} se atenúa con la edad. En contraste, Zanardi y cols. (2001) reportaron que pacientes con depresión mayor y de una edad promedio de 42 años, quienes fueron medicados con paroxetina por cuatro semanas y respondieron al tratamiento, mostraron una unión mayor al receptor 5-HT_{2A} en la corteza frontal (medido por medio de PET), en comparación con aquellos pacientes que no respondieron a la terapia. Estos resultados discrepan con lo reportado por Meyer y cols. (2001), aun cuando ambos grupos de investigadores usaron el mismo tipo de tomografía y los mismos radioligandos para medir la densidad de los receptores 5-HT_{2A} en personas con depresión que habían recibido tratamiento con el mismo fármaco. Es posible que la edad sea un factor importante que se debe tomar en consideración como lo reportan Meyer y cols. (2001).

CONCLUSIONES

El estudio de la participación del sistema serotoninérgico en el paciente deprimido continúa siendo un reto. Contar con un modelo periférico plaquetario ha permitido analizar de manera relativamente más sencilla aspectos como la captura y el almacenamiento de los receptores serotoninérgicos. Sin embargo, las diferencias de los radioligandos para los ensayos de unión, así como la poca importancia que se le ha dado a los aspectos metodológicos, tales como la concentración óptima de proteínas, el tiempo y temperatura de incubación para los ensayos de unión, y una pobre consideración de la comorbilidad en los pacientes deprimidos, han limitado su validación y comparación.

Respecto a los receptores, aunque hay inconsistencias entre los estudios sobre los receptores 5-HT_{2A} plaquetarios en pacientes con depresión, la mayoría de ellos ha encontrado que la densidad de los receptores 5-HT_{2A} aumenta en estos pacientes. Sin embargo, la conducta suicida es la que se ha correlacionado más claramente con el incremento de la densidad de los receptores 5-HT_{2A} plaquetarios.

El hecho de que la mayoría de los estudios *post mortem* revele una elevada cantidad de receptores 5-HT_{2A} en la corteza prefrontal, y mayor expresión proteica y de los niveles de mRNA para esos receptores en la corteza prefrontal y el hipocampo de suicidas, tanto adolescentes como adultos, sugiere que las anomalías del sistema serotoninérgico cerebral se relacionan con la depresión y la conducta suicida.

Las técnicas modernas, no invasivas, de imagenología del cerebro humano, así como los estudios de genética molecular, serán herramientas adicionales que favorecerán el entendimiento de la neurobiología de la depresión y su tratamiento.

Nota

Este trabajo forma parte del proyecto de Julia Moreno para obtener el título de Doctor en Ciencias Biológicas en la Universidad Autónoma Metropolitana.

REFERENCIAS

- ARRANZ B, ERIKSSON A, MELLERUP E, PLENGE P y cols.: Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, and 45-HT₂ receptors in suicide victims. *Biol Psychiatry*, 35:457-463, 1994.
- BAKISH D, CAVAZZONI P, CHUDZIK J, RAVINDRAN A y cols.: Effects of selective reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 41:184-190, 1997.
- BERK M, MITCHELL VS, PLEIN H: The platelet intracellular calcium response to serotonin in subsyndromal depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 13:107-110, 1998.
- BIEGON A, GRINSPOON A, BLUMENFELD B, BLEICH A y cols.: Increased serotonin 5-HT₂ receptor binding in blood platelets of suicidal men. *Psychopharmacology*, 100:165-167, 1990.
- BRUSOV OS, BELIAEV BS, KATASONOV AB, ZLOBINA GP y cols.: Does platelet serotonin receptor supersensitivity accompany endogenous depression? *Biol Psychiatry*, 25(4):375-381, 1989.
- BUTLER J, LEONARD BE: The platelet serotonergic system in depression and following sertraline treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 3:343-347, 1988.
- CASTROVIOVANNI P, DI MURO A, MARAZZITI D: Imipramine binding as a predictor of fluoxetine response in depressed patients. *Neuropsychobiology*, 31:64-67, 1995.
- CHARNEY DS, MENKES DB, HENINGER GR: Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the aetiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1160-1180, 1981.
- COWEN PJ. Serotonin receptor subtypes in depression: evidence from studies in neuroendocrine regulation. *Clin Neuropharmacol*, 16:6-18, 1993.
- CUENCA E, COULLAUT-JAUREGUI, LOPEZ-MUÑOZ F, ALAMO C: Serotonina y depresión. *Psiquiatría Biológica*, 3(2):53-70, 1996.
- D'ONDT P, MAES M, LEYSEN J, GOMMEREN W y cols.: Binding of [³H]-paroxetine to platelets of depressed patients: Seasonal differences and effects of diagnostic classification. *J Affective Dis*, 32:27-35, 1994.
- DELISI SM, KONOPKA LM, OCONNER FL, CRAYTON JW: Platelet cytosolic calcium responses to serotonin in depressed patients and controls: Relationship to symptomatology and medication. *Biol Psychiatry*, 43:327-334, 1998.
- DILLON KA, GROSS-ISSEROFF R, ISRAELI M, BIEGON A: Autoradiographic analysis of serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the human brain *postmortem*: effects of age and alcohol. *Brain Res*, 544:56-64, 1991.
- DUNN EJ, COOTE M, BROWNE G, STEINER M: Biological "markers" in dystimia. *Biol Psychiatry*, 39:526, 1996.
- ELHWUEGI AS: Central monoamines and their role in major depression. *Progress Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*, 28(3):435-451, 2004.
- ELLIS PM, SALMOND C: Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta analysis. *Biol Psychiatry*, 36:292-299, 1994.
- FREEMAN AM, STANKOVIC SMJ, BRADLEY R, ZHANG GZ y cols.: Tritiated platelet imipramine binding and treatment response in depressed outpatients. *Depression*, 1:20-23, 1993.
- FUKS Z, LANMAN RC, SCHANKER LS: On the membrane effects of chlorpromazine: uptake of biologic amines by the blood platelets and red cell. *Int J Neuro-pharmacol*, 3:623-633, 1964.
- GOMEZ E, CATALAN R, NAVINES R, GASTO C: Alteraciones de los receptores serotoninérgicos en la depresión: evidencias y limitaciones. *Actas Esp Psiquiatr*, 29(3): 186-194, 2001.
- GOMEZ GIL E, MARTINEZ DE OSABA MJ, GASTO C: Pruebas neuroendocrinas de función serotoninérgica y estudios en depresión. *Psiquiatría Biológica*, 3(4):142-151, 1996.
- JURADO N, TORNER C, HEINZE G, LOPEZ G y cols.: Methodologic Pitfalls in measurement of 5-Hydroxytryptamine uptake transporters in human platelets by [³H]-paroxetine binding Assay. *Archives Medical Research*, 34:422-427, 2003.
- KUGAYA A, SANACORA G, STALEY JK, MALISON RT y cols.: Brain serotonin transporter availability predicts treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*, 56(7):497-502,2004.
- LANGER SZ, GALZIN A-M: Studies on the serotonin transporter in platelets. *Experientia*, 44:127-130, 1988.
- LANGER SZ, JAVOY-AGID F, RACIMAN R, BRILEY M y cols.: Distribution of specific high-affinity binding sites for [³H]-imipramine in human brain. *J Neurochem*, 37:267-271, 1981a.
- LANGER SZ, ZARIFIAN E, BRYLEY M, RAISMAN R y cols.: High-affinity binding of [³H]-imipramine in brain and platelets and its relevance to the biochemistry of affective disorders. *Life Sci*, 29:211-218, 1981b.
- LAWRENCE KM, FALKOWSKI J, JACOBSON RR, HORTON RW: Platelet 5-HT uptake sites in depression: three concurrent measures using [³H]imipramine and [³H]paroxetine. *Psychopharmacology*, 110:235-239, 1993.
- MALISON RT, PRICE LH, BERMAN R, VAN DYCK CH y cols.: Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*, 44(11):1090-1098, 1998.
- MCADAMS C, LEONARD BE: Changes in platelet aggregatory responses to collagen and 5-hydroxytryptamine in depressed, schizophrenic and manic patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 7:81-85, 1992.
- MCBRIDE PA, BROWN RP, DEMEO M, KEILIP J y col.: The relationship of platelet 5-HT₂ receptor indices to major depressive disorder, personality traits, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry*, 35:295-308, 1994.
- MELLERUP E, LANGER SZ: Validity of imipramine platelet binding sites as a biological marker of endogenous depression. A world health organization collaborative study. *Pharmacopsychiatry*, 23:113-117, 1990.
- MEYER JH, KAPUR S, EISFELD B, BROWN GM y cols.: The effect of paroxetine on 5-HT_{2A} receptor in depression: an [(18)F]-setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry*, 158(1):78-85, 2001.
- MIKUNI M, KAGAYA A, TAKAHASHI K, MELTZER HY: Serotonin but not norepinephrine-induced calcium mobilisation of platelets is enhanced in affective disorder. *Psychopharmacology*, 106: 311-314, 1992.
- MIKUNI M, KUSUMI I, KAGAYA A, KURODA Y y cols.: Increased 5-HT₂ receptor function as measured by serotonin

- stimulated phosphoinositide hydrolysis in platelets of depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 15:49-61, 1991.
34. OWENS MJ, NEMEROFF CB: Role of serotonin in the pathophysiology of depression: Focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*, 40(2):288-295, 1994.
 35. OWENS MJ, NEMEROFF CB: The serotonin transporter and depression. *Depression Anxiety*, 8(supl)1:5-12, 1998.
 36. PANDEY GN, PANDEY SC, DWIVEDI Y, SHARMA RP y cols.: Platelet serotonin-2A receptors: A potential biological marker for suicidal behaviour. *Am J Psychiatry*, 152:850-855, 1995.
 37. PAUL SM, REHAVI M, SKOLNICK P, BALLENGER JC y cols.: Depressed patients have decreased binding of [³H]-imipramine to the platelet serotonin "transporters". *Arch Gen Psychiatry*, 38:1315-1317, 1981.
 38. PIÑEYRO G, BLIER P: Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev*, 51:533-591, 1999.
 39. RAO ML, HAWELLEK B, PAPASSOTIROPOULOS A, DEISTER A y cols.: Upregulation of the platelet serotonin_{2A} receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry*, 38:84-89, 1998.
 40. ROSEL P, ARRANZ B, VALLEJO MA: Altered [³H]-imipramine and 5-HT₂ but not [³H]-paroxetine binding sites in platelets from depressed patients. *J Affect Disord*, 52:225-233, 1999.
 41. SERRES F, AZORIN JM, VALLI M, JEANNINGROS R: Evidence for an increase in functional platelet 5-HT_{2A} receptors in depressed patients using the new ligand [¹²⁵I]-DOI. *Eur Psychiatry*, 14:451-457, 1999.
 42. SHAW DM, CAMPS FE, ECCLESTON EG: 5-hydroxytryptamine in the hind brains of depressive suicides. *Br J Psychiatry*, 113:1.407-1.411, 1967.
 43. SHELINE YI, BARDGETT ME, JACKSON JL, NEWCORNER HW y cols.: Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. *Biol Psychiatry*, 37:442-447, 1995.
 44. SNEDDON JM: Blood platelets as a model for monoamine-containing neurones. *Progress Neurobiology*, 1:153-198, 1972.
 45. STAIN-MALMGREN R, KJELLMAN BF, ABERG-WISTEDT A: Platelet serotonergic functions and light therapy in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*, 78:163-172, 1998.
 46. STRÜDER HK, WEICKER H: Physiology and Pathophysiology of the serotonergic System and its implications on mental and physical performance. Part 1. *Int J Sports Med*, 22:476-481, 2001.
 47. SULSER F, VETULANI J, MOBLEY PL: Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol*, 27:257-61, 1978.
 48. TOLLEFSON GD, HEILIGENSTEIN JH, TOLLEFSON SL, BIRKETT MA y cols.: Is there a relationship between baseline and treatment-associated changes in [³H]-IMI platelet binding and clinical response in major depression: *Neuropsychopharmacology*, 14:47-53, 1996.
 49. TUOMISTO J, TUKIAINEN E, AHLFORS UG: Decreased uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelets from patients with endogenous depression. *Psychopharmacology*, 65:141-147, 1979
 50. WOOD K, SWADE C, ABOU-SALEH M, COOPEN A: Peripheral serotonergic receptor sensitivity in depressive illness. *J Affect Disord*, 7:59-65, 1984.
 51. YAMAWAKI S, KAGAYA A, OKAMOTO Y, SHIMIZU M y cols.: Enhanced calcium response to serotonin in platelets from patients with affective disorders. *J Psychol Neurosci*, 21(5):321-324, 1996.
 52. ZANARDI R, ARTIGAS F, MORESCO R, COLOMBO C y cols.: Increased 5-hydroxytryptamine-2 receptor binding in the frontal cortex of depressed patients responding to paroxetine treatment: a positron emission tomography can study. *J Clin Psychopharmacol*, 21:53-58, 2001.

**RESPUESTAS DE LA SECCION
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación**

- 1. D**
- 2. A**
- 3. E**
- 4. B**
- 5. E**
- 6. D**
- 7. C**
- 8. B**
- 9. D**
- 10. C**
- 11. D**
- 12. D**
- 13. E**
- 14. A**
- 15. D**