

Tema 2, (corresponde con tema 5 del libro) DEPRESIÓN Y TRASTORNOS BIPOLARES

1. Características clínicas de los trastornos afectivos:

- Descripción de los trastornos afectivos
- Criterios diagnósticos
- Epidemiología y evolución

2. Efectos de los tratamientos en los trastornos afectivos:

- Los resultados a largo plazo de los trastornos afectivos, y las cinco “erres” de los tratamientos antidepresivos.
- Búsqueda de subtipos de depresión para predecir la respuesta a los antidepresivos
- Las buenas y las malas noticias de los tratamientos antidepresivos
- Tratamiento longitudinal del trastorno bipolar
- Los trastornos afectivos a lo largo del ciclo vital: ¿Cuándo empiezan a funcionar los antidepresivos?

3. Bases biológicas de la depresión:

- Hipótesis monoaminérgica
- Neuronas monoaminérgicas
- Los antidepresivos clásicos y la hipótesis monoaminérgica
- Hipótesis de los receptores de neurotransmisores
- Hipótesis monoaminérgica de la expresión génica
- Hipótesis neuroquinérgica de la difusión emocional

-He cogido gráficos y alguna nota de otros libros que considero que pueden explicar bien la materia-

1. Características clínicas de los trastornos afectivos

→ Descripción de los trastornos afectivos

Se suele denominar con frecuencia:

- Trastornos afectivos: problemas relacionados con el estado de ánimo.
- ¿*Depresión y manía son “polos” opuestos o separados?*
 - Algunos consideran que son extremos opuestos del espectro afectivo o del estado de ánimo.
 - Otros consideran que son polos separados, lo que genera las expresiones “depresión unipolar” (pacientes que sólo experimentan el *polo bajo* o depresivo), “trastorno bipolar” (pacientes experimentan en diferentes momentos el *polo alto* o maniaco y el *polo bajo* o depresivo)
 - En la práctica: la depresión y la manía pueden darse simultáneamente, lo que se conoce como estado de ánimo “mixto”. También puede darse un grado menor de manía (“hipomanía”) o puede tener lugar un cambio entre manía y depresión tan rápido que se conoce como “ciclos rápidos”.
- *La depresión es una emoción universalmente experimentada por prácticamente todas las personas en algún momento de su vida.* Distinguir entre la emoción “normal” de depresión y una enfermedad que requiere tratamiento médico es, a menudo, problemático para aquellos que no están formados en las ciencias de la salud mental:
 - En la atención médica primaria muchos de los pacientes deprimidos se presentan con síntomas médicamente no explicados → **Somatización**: malestar emocional que se expresa a través de síntomas físicos. Puede ser una causa importante de diagnóstico equivocado de enfermedad mental por parte de los médicos de atención primaria. Se considera que

muchos pacientes deprimidos con trastornos somáticos no tienen una enfermedad real o tratable y, por tanto, no son tratados como un trastorno psiquiátrico una vez que las enfermedades médicas han sido evaluadas y descartadas.

En realidad, sin embargo, muchos de los pacientes con síntomas somáticos inexplicables y difusos, o bien tienen una enfermedad psiquiátrica tratable (ejemplo *ansiedad, trastorno depresivo*) o bien están respondiendo a sucesos vitales estresantes.

- Existe mucha creación de ideas falsas y estigmatización de la enfermedad.

Tabla 3.1 .Percepciones populares sobre la enfermedad mental, encuesta realizada a principios de la década de 1990 entre la población general. ¡Ojo! **No es necesario memorizar los contenidos de esta Tabla:**

71%	Las enfermedades mentales son debidas a una debilidad emocional
65%	Son causadas por una mala educación recibida de los padres
45%	Es culpa de los que los padecen. Puede vencerse con fuerza de voluntad
43%	Las enfermedades mentales son incurables
35%	Son consecuencias de una conducta pecaminosa
10%	Tiene bases biológicas o el cerebro está implicado

→Criterios diagnósticos

Se utilizan para distinguir:

- Una depresión “normal” (*por ejemplo causada por una decepción, o por tener un mal día*) de los trastornos afectivos.
- Sentirse bien de sentirse “mejor que bien” de manera expansiva e irritable que dicho sentimiento equivalga a la manía.

Se utilizan criterios diagnósticos:

- Aceptados y estandarizados.
- Están en constante evolución. Actualmente se usa el:
 - **DSM-IV-TR** (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition Text Revision*, aunque en el libro nombran la edición anterior: **DSM-IV**) en Estados Unidos
 - **ICD-10** (*International Classification of Diseases, 10^a edition, traducción: Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE*) en otros países.

Tabla 3.2. Características básicas del episodio depresivo mayor según el DSM-IV-TR

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR (DSM-IV-TR)	
A.	Durante al menos 2 SEMANAS, presencia casi diaria de al menos CINCO de los siguientes síntomas, incluyendo el 1) o el 2) <i>necesariamente</i> :
	<ol style="list-style-type: none"> 1) Estado de ánimo deprimido. 2) Disminución del placer o interés en cualquier actividad. 3) Aumento o disminución de peso/apetito. 4) Insomnio o hipersomnio. 5) Agitación o enlentecimiento psicomotor. 6) Fatiga o pérdida de energía. 7) Sentimientos excesivos de inutilidad o culpa. 8) Problemas de concentración o toma de decisiones. 9) Ideas recurrentes de muerte o de suicidio.
B.	Interferencia de los síntomas con el funcionamiento cotidiano.
C.	No debido a medicamentos, drogas o una condición médica general (p. ej., hipotiroidismo).
D.	No asociado a la pérdida de un ser querido ocurrida hace menos de 2 meses (excepto en casos de marcado deterioro en el funcionamiento).
<i>(Especificar gravedad y si es episodio único o recurrente)</i>	

Tabla 3.3. Características básicas del episodio maniaco según el DSM-IV-TR

EPISODIO MANÍACO (DSM-IV-TR)	
A.	Período preciso y persistente con estado de ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable durante 1 SEMANA (o de cualquier duración si ha necesitado HOSPITALIZACIÓN).
B.	TRES de los siguientes síntomas (o cuatro si el estado de ánimo era sólo irritable):
1)	Excesiva autoestima o grandiosidad.
2)	Disminución de la necesidad de dormir.
3)	Locuacidad.
4)	Sensación de pensamientos rápidos o «vuelo de ideas».
5)	Distraibilidad.
6)	Actividad excesiva dirigida a metas (sexual, laboral, etc.).
7)	Actividades de alto riesgo potencial (por ejemplo, negocios absurdos).
C.	Problemas en el funcionamiento cotidiano, o requiere hospitalización para impedir daños propios o ajenos.
D.	No debido a medicamentos, drogas o a una condición médica general (por ejemplo, hipertiroidismo).
(Especificar Gravedad)	

- Es importante reconocer que los trastornos afectivos son, en realidad, **síndromes: grupos de síntomas**.
 - Pocos síntomas son sólo una anomalía del estado de ánimo.
 - La cualidad del estado de ánimo, el grado de cambio respecto al estado normal (hacia arriba sería manía y hacia abajo depresión) y la duración del estado de ánimo anormal son características importantes de un trastorno afectivo.
 - Los clínicos deben evaluar los grupos de síntomas:

Tabla 3.4. La depresión como síndrome. Grupos de síntomas.

Vegetativos	Sueño, apetito, peso, impulso sexual
Cognitivos	Grado de atención, tolerancia a la frustración, memoria, distorsiones negativas
Control de impulsos	Suicidio, homicidio
Conductuales	Motivación, placer, intereses, fatigabilidad
Físicos (somáticos)	Dolores de cabeza o de estómago y tensión muscular

→ Epidemiología y evolución

- La depresión es una enfermedad, no una elección, y resulta tan debilitante socialmente como la enfermedad arterial coronaria y más debilitante aún que la diabetes mellitus o la artritis.
- Trastornos afectivos puede ser tratada con éxito pero habitualmente no reciben tratamiento. El coste oculto de la depresión no tratada es altísimo ya sea por causas de mortalidad (*suicidios, accidentes fatales por falta de concentración y atención, enfermedades por secuelas de la depresión: abuso de alcohol...*), morbilidad del paciente (*pérdida del trabajo, fracaso escolar /profesional, abuso de sustancias, accidentes...*), costes sociales (*familias disfuncionales, absentismo, lesiones relacionadas con el trabajo, disminución de la productividad...*)

- Se están haciendo esfuerzos en la educación pública dirigidos a identificar los casos y conseguir un tratamiento eficaz.
- Instrucciones para el paciente:
 - Al paciente se le debe comunicar el diagnóstico, el pronóstico y las opciones de tratamiento.
 - Es útil resaltar la siguiente información:
 - La depresión es una enfermedad mental, no un defecto de carácter o una debilidad
 - La recuperación es la regla, no la excepción
 - Los tratamientos son eficaces, y hay muchas opciones de tratamiento. Un tratamiento eficaz puede ser hallado para casi todos los pacientes
 - El objetivo del tratamiento es la remisión completa de los síntomas, es decir, no sólo mejorar, sino conseguir estar bien y seguir así.
 - El riesgo de recaída es significativo: 50% después de un episodio, 70% después de 2 episodios y 90% después de 3 episodios.
 - El paciente y la familia deben estar alerta para detectar los primeros signos y síntomas de recaída y buscar pronto tratamiento si la depresión vuelve.
- *Tabla 3.5. Factores de riesgo para la depresión mayor:*

Factor de riesgo	Asociación
Género	2:1 Mujeres: hombres
Edad	Comienzo 20-40 años
Historia familiar	Riesgo mayor si hay historia positiva (1,5-3 de riesgo)
Estatus marital	Tasas más altas en personas separadas, divorciadas, hombres solteros (en comparación con hombres casados), mujeres casadas (comparación con mujeres solteras)
Posparto	Riesgo aumenta en los 6 meses siguientes al parto
Acontecimientos vitales negativos	Asociación posible
Muerte temprana de los padres	Asociación posible

- *Tabla 3.6. La depresión en Estados Unidos. ¡Ojo! No es necesario memorizar los contenidos de esta Tabla:*

Alta tasa de incidencia
-Prevalencia del 5-11% a lo largo de la vida
-De 10-15 millones de depresivos en Estados Unidos, en un año
Los episodios pueden ser de larga duración (años)
Más del 50% de recurrencias tras un único episodio; es mayor si el paciente ha tenido múltiples episodios
La morbilidad (proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo determinado), es comparable a la de angina de pecho y a la enfermedad arterial coronaria avanzada
Si no se trata, existe una alta mortalidad debido al suicidio

- *Tabla 3.7. Suicidio:*

Suicidio y depresión mayor: las reglas de los 7
Uno de cada 7 pacientes con enfermedad depresiva recurrente se suicida
El 70% de los suicidas tienen una enfermedad depresiva
El 70 % de los suicidas visita el médico de cabecera en las 6 semanas anteriores al suicidio
El suicidio es la 7ª causa de muerte en Estados Unidos

2. Efectos de los tratamientos en los trastornos afectivos

→ Resultados a largo plazo de los trastornos afectivos y las 5 “erres” de los tratamientos antidepresivos.

Depresión:

- *Casos “no tratados” de episodios de depresión:* Se cree que la mayoría duran 6-24 meses. Quizá sólo en un 5-10% los episodios se prolongan durante más de 2 años.
- La naturaleza de esta enfermedad incluye episodios recurrentes en la mayoría de los casos.
- Muchos individuos que se someten por 1ª vez a tratamiento tienen una historia de uno o más episodios previos no reconocidos y no tratados de la enfermedad, que se remonta a la adolescencia.
- Se emplean 3 términos que empiezan por la letra “R” para describir la mejora de un paciente después de un tratamiento antidepresivo: Respuesta, Remisión, Recuperación:
 - **Respuesta:** significa que el paciente deprimido ha experimentado al menos 50% de reducción en los síntomas evaluados mediante una escala psiquiátrica estándar (ejemplo “Escala de Depresión de Hamilton”). Esto generalmente se corresponde con una puntuación clínica global que indica que el paciente ha mejorado mucho o muchísimo.
 - **Remisión:** significa que prácticamente todos los síntomas han desaparecido, y no sólo un 50% de ellos. El paciente no sólo está mejor, sino realmente bien.
 - **Recuperación:** significa que la remisión llega a durar de 6-12 meses.
- Se emplean 2 términos que empiezan por la letra “R” para describir el empeoramiento en un paciente con depresión: Recaída y Recurrencia:
 - **Recaída:** si un paciente empeora antes de que se dé una remisión completa o antes de que la remisión se haya convertido en recuperación
 - **Recurrencia:** paciente empeora unos meses después de la recuperación completa
- *Características que predicen la recaída con mayor certeza son:* 1) Múltiples episodios previos; 2) episodios graves; 3) episodios de larga duración; 4) episodios con rasgos bipolares o psicóticos, y 5) recuperación incompleta entre dos episodios consecutivos: “recuperación interepisódica escasa”.
- **Distimia:** forma de *depresión leve* pero muy crónica, que dura más de 2 años. Puede representar un grado bajo de depresión relativamente estable y que no remite, o puede indicar un estado de recuperación parcial de un episodio de un trastorno depresivo mayor.
- **Depresión doble:** superposición de episodios depresivos mayores con la distimia. Puede explicar mucho de los casos de recuperación interepisódica escasa.

Trastorno Bipolar:

- Se caracteriza por diversos tipos de episodios de trastorno afectivo, incluyendo la *depresión*, la *manía*, *hipomanía* (episodios de manía en menor grado), e incluso *episodios mixtos* (manía y depresión suelen coincidir). Suelen ser recurrentes y alguno de ellos puede predominar sobre los otros.
- Pueden darse ciclos rápidos con al menos 4 subidas y/o bajadas en 12 meses.
- Existen evidencias preocupantes de que los trastornos bipolares pueden ser algo progresivos, especialmente si no se controlan. Es decir, las fluctuaciones del estado de ánimo se hacen más frecuentes, más graves y responden menos a la medicación con el paso del tiempo, especialmente en aquellos casos en los que apenas ha habido tratamiento, o éste ha sido inadecuado.

→ Búsqueda de subtipos de depresión para predecir la respuesta a los antidepresivos

- Los antidepresivos no ayudan a todo el que padece la depresión:

- Sólo aproximadamente 2:3 pacientes con depresión responden a cualquier antidepresivo dado, mientras que 1:3 pacientes responden a un placebo.
- 67% pacientes deprimidos responden a una medicación determinada y 33% no responden en absoluto al tratamiento.
- En ensayos clínicos controlados, el 33% de los pacientes responden al tratamiento con placebo y el 67% no responden
- Actualmente no es posible predecir qué paciente responderá a los antidepresivos en general o a un determinado fármaco específico y quiénes no.

→ Las buenas y las malas noticias de los tratamientos antidepresivos

- Buena noticia con la respuesta al antidepresivo. Se han encontrado buenos resultados en que el paciente se “encuentra mejor”:
 - 2:3 pacientes responden a cualquier antidepresivo y el 90% o más responden finalmente si se prueban, sucesivamente, varios antidepresivos distintos o combinaciones de ellos.
 - Algunos estudios sugieren que hasta la mitad de los pacientes que responden pueden pasar a experimentar una remisión completa de su depresión dentro de los 6 meses de tratamiento, y posiblemente las 2/3 partes o más de los pacientes que responden experimentarán la remisión en el plazo de 2 años.
 - Reducen significativamente los índices de recaída durante los primeros 6-12 meses después de la respuesta inicial de la medicación.
Es decir, aproximadamente de la mitad de los pacientes pueden recaer dentro de los 6 meses posteriores a la respuesta si se les cambia a un placebo, pero sólo alrededor del 10-25% recaen si continúan con el fármaco que ha provocado su respuesta.
- Mala noticia con la remisión de los síntomas. No hay buenos resultados con el objetivo de que los pacientes se “pongan bien”.
 - Los pacientes que responden al tratamiento presentan síntomas residuales. Un paciente que presente remisión se puede considerar asintomático.
 - La respuesta constituye el objetivo último de los ensayos clínicos, no de la práctica clínica. Para los clínicos, la remisión constituye un objetivo último más relevante que la respuesta, puesto que significa que el paciente “está bien”.
 - *La remisión se define* como una puntuación de menos de 8 a 10 en la escala de depresión de Hamilton y la “impresión clínica global” de que el sujeto es normal, y no mentalmente enfermo.
 - Es bastante común que los pacientes que responden a los antidepresivos, su respuesta al tratamiento se “agote”: el % de pacientes que siguen bien durante el período de 18 meses posterior al tratamiento para la depresión con buenos resultados es decepcionantemente bajo (sólo un 70-80%). Este “agotamiento” puede ser aún más probable en pacientes que únicamente han presentado respuesta pero nunca remisión.
 - Es posible que la efectividad de los fármacos sea menor en la práctica clínica real que en los ensayos clínicos.
 - Muchos de los pacientes ($\approx \frac{1}{2}$ pacientes) que responden al tratamiento nunca presentan remisión incluyendo aquellos con “respuestas apáticas” o con “respuestas ansiosas”:
 - **El paciente con respuesta apática:** experimenta una mejora del estado de ánimo con el tratamiento, pero manifiesta una constante falta de placer (anhedonia), una reducción de la libido, falta de energía y ningún entusiasmo.
 - **El paciente con respuesta ansiosa:** experimenta una mejora del estado de ánimo con el tratamiento, pero mantiene una constante ansiedad, en especial una ansiedad generalizada, caracterizada por una inquietud excesiva, además de insomnio y síntomas somáticos.
 - *¿Por qué conformarse con la plata cuando puedo conseguir el oro?* Conformarse con una mera respuesta, sea apática o ansiosa, en lugar de tratar de lograr la remisión y la salud, puede constituir, en parte, el fallo de los médicos que prescriben antidepresivos, a quienes se les ha enseñado que el objetivo final para la

investigación clínica se publique en las revistas y obtenga el apoyo de los organismos reguladores gubernamentales; se centran en la *respuesta*.

- Muchos pacientes son “refractarios al tratamiento”: pacientes que no responden al tratamiento y los que muestran un resultado muy pobre.
- En base a las malas y buenas noticias, se han desarrollado pautas de tratamiento en los que la depresión no se trata únicamente hasta que se observa una respuesta, sino que se prolonga aun después de haber obtenido dicha respuesta → se evitan las recaídas.
 - Quienes sufren su primer episodio de depresión pueden necesitar tratamiento durante un solo año tras la respuesta
 - *¿Quién necesita terapia de mantenimiento para toda la vida?*
 - Personas que hayan sufrido dos o más episodios previos, dado que el riesgo de recaída aumenta rápidamente cuantos más episodios experimenta el paciente.
 - Un episodio previo en el caso de ancianos y jóvenes
 - Episodios crónicos
 - Remisión incompleta
- Mecanismos farmacológicos duales:
 - Los índices de remisión son más elevados con antidepresivos o combinaciones de antidepresivos que unen la acciones serotoninérgicas + noradrenérgicas, en comparación con los que sólo tienen acciones selectivas serotoninérgicas
 - Explorar estas estrategias puede ayudar a incrementar el número de pacientes que experimentan remisión, prevenir o tratar más casos de agotamiento y hacer que los casos refractarios al tratamiento tengan finalmente resultados satisfactorios.
- Es muy importante tratar los síntomas de la depresión “hasta que hayan desaparecido”. La depresión parece engendrar depresión, la evolución natural indica que se trata de una enfermedad para toda la vida. Así, es posible que la depresión tenga un efecto neuropatológico duradero o incluso irreversible en el cerebro, haciendo el tratamiento menos efectivo si se permite que los síntomas progresen.

→ Tratamiento longitudinal del trastorno bipolar

Litio:

- Estabilizador del estado de ánimo.
- Fue el 1º tratamiento para el trastorno bipolar
- Modifica definitivamente la resolución a largo plazo del trastorno bipolar:
 - Trata episodios agudos de manía
 - 1º fármaco psicotrópico que ha demostrado tener un efecto profiláctico, es decir, protege de la enfermedad, previniendo futuros episodios.
- Tratamiento de la depresión: es eficaz en pacientes bipolares, pero no está muy claro que sea un antidepresivo potente para la depresión unipolar. Se utiliza para aumentar el efecto de los antidepresivos en el tratamiento de los casos de depresión unipolar resistentes.

Anticonvulsivos:

- Resultan especialmente útiles para los pacientes de trastorno bipolar de tipo maníaco, mixto y de ciclos rápidos y quizás también para la fase depresiva del trastorno bipolar.

Antipsicóticos:

- Especialmente los más recientes antipsicóticos atípicos resultan útiles

Antidepresivos:

- Modifican el curso a largo plazo del trastorno bipolar.
- Cuando se dan con litio u otros estabilizadores del estado de ánimo pueden reducir los episodios depresivos.
- Pueden hacer que los pacientes bipolares deprimidos caigan en la manía, en la manía mezclada o en la depresión o en unos ciclos rápidos caóticos cada pocos días u horas, especialmente en ausencia de estabilizadores de ánimo → Así muchos pacientes requieren una hábil mezcla de

estabilizadores del estado de ánimo y antidepresivos, o incluso que se eviten estos últimos, para obtener el mejor resultado.

Efectos a largo plazo:

- Sin un tratamiento: Los pacientes suelen experimentar un curso de enfermedad crónico y caótico, entrando y saliendo del hospital, con episodios psicóticos y recaídas.
- Aumento en el número de episodios y disminución de la respuesta al litio puede deberse a:
 - Uso intermitente de estabilizadores del estado de ánimo, un seguimiento escaso y un incremento en el número de episodios

→ Los trastornos afectivos a lo largo del ciclo vital: *¿Cuándo empiezan a funcionar los antidepresivos?*

Niños

Depresión:

Se han realizado pocas investigaciones controladas sobre el uso de antidepresivos para tratar la depresión en los niños, de modo que actualmente no existe ningún antidepresivo aprobado para el tratamiento de depresión infantil. Estudios recientes sugieren que los antidepresivos, en especial los más recientes, son útiles para tratar a los niños deprimidos.

Muchos de los antidepresivos más recientes han sido extensamente probados en niños con otras afecciones. Por ejemplo se ha aprobado algunos antidepresivos para el tratamiento de niños con trastorno obsesivo-compulsivo.

Trastorno Bipolar:

La manía y la manía mixta han sido insuficientemente diagnosticadas o erróneamente como trastorno por déficit de atención y como hiperactividad.

Error en el diagnóstico como trastorno por déficit de atención y tratado con estimulantes puede producir el mismo estado de caos y ciclos rápidos que pueden desencadenar los antidepresivos en este trastorno.

Es importante considerar el diagnóstico del trastorno bipolar en los niños especialmente aquellos que no responden o que aparentemente empeoran con estimulantes y aquellos en cuya familia hay otro miembro con trastorno bipolar.

Adolescentes

La información sobre estabilizadores del estado de ánimo y antidepresivos es más abundante que en niños, pero menos que en adultos.

Aparición: Los trastornos afectivos se inician frecuentemente después de la pubertad. Los niños en los que aparecen trastornos afectivos suelen experimentar una exacerbación en la adolescencia. La explicación puede deberse a que la reestructuración sináptica se incrementa espectacularmente a partir de los 6 años y durante toda la adolescencia.

Trastornos afectivos no suelen diagnosticarse en la adolescencia, especialmente si se hallan asociados a una conducta antisocial delictiva o a la drogadicción.

El tratamiento puede ser tan efectivo como en los adultos. Quizás aplicar tratamiento en la adolescencia resulta crucial para preservar el desarrollo normal del individuo, estabilizando el trastorno en una fase temprana de su desarrollo.

3. Bases biológicas de la depresión:

→ Hipótesis monoaminérgica

- Primera gran teoría sobre la etiología biológica de la depresión.
- La depresión es debida a una deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente **norepinefrina (NE)** y **serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT)**
- Evidencias de la hipótesis: Ciertos fármacos que reducen la cantidad de NE y 5HT pueden inducir depresión y los antidepresivos conocidos en la época (**tricíclicos** e **inhibidores de MAO**) tenían acciones farmacológicas que potenciaban a dichos neurotransmisores:

- Los **tricíclicos** ejercen su acción antidepresiva bloqueando la bomba de recaptación del neurotransmisor, ocasionando la acumulación de este en el espacio sináptico. La bomba “aspiradora” de recaptación no puede seguir barriendo a los neurotransmisores fuera de la sinapsis.
- Los inhibidores de la monoamino oxidasa actúan como antidepresivos al bloquear la enzima MAO, impidiendo la destrucción de los neurotransmisores monoaminérgicos y permitiendo en consecuencia que se acumulen.
- Supone una visión: Excesivamente simplificada de la depresión, pero ha resultado ser muy valiosa para centrar la atención en los **tres sistemas neurotransmisores monaminérgicos**: norepinefrina, dopamina, y serotonina. Esto ha llevado a comprender mucho mejor el funcionamiento fisiológico de estos 3 neurotransmisores y su relación con los antidepresivos conocidos.

→ Neuronas monoaminérgicas

Las monoaminas constituyen el grupo principal de neurotransmisores del sistema nervioso (SN). La característica diferencial de estas sustancias es la presencia de un grupo amino (-NH₂). Proceden de aminoácidos precursores definiendo así dos grupos: las catecolaminas, derivadas de la tirosina y las indolaminas, que derivan del triptófano.

Tabla 3.8:

Principales neurotransmisores monoaminérgicos:
<ul style="list-style-type: none"> • Catecolaminas: <i>principalmente</i> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Noradrenalina (denominada también Norepinefrina NE) ○ Dopamina (DA). • Indolaminas: <i>principalmente</i> Serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT).

Neuronas noradrenérgicas

La Noradrenalina es una catecolamina con doble función como hormona y neurotransmisor. Las neuronas noradrenérgicas utilizan la NE como neurotransmisor. Los neurotransmisores monoaminérgicos se sintetizan por medio de enzimas que ensamblan los neurotransmisores en el cuerpo celular o terminal nervioso.

Producción de norepinefrina, (véase figura 3.1):

- 1) Para las neuronas noradrenérgicas este proceso empieza en la **tirosina** (aminoácido precursor de la NE), que es transportado desde la sangre al sistema nervioso mediante una bomba de transporte activo.
- 2) Una vez dentro de la neurona, interviene sobre la tirosina una secuencia de 3 enzimas:
 1. **Tirosin-hidroxilasa (TOH)**: enzima limitador de la velocidad de la reacción y también el más importante de la regulación de la síntesis de NE. TOH convierte al aminoácido tirosina en dihidroxifenilalanina (DOPA).
 2. **DOPA-descarboxilasa (DDC)**: que convierte la DOPA en dopamina (DA), la cual es por sí misma un neurotransmisor en algunas neuronas. Sin embargo, en las neuronas NE la DA es sólo precursor de la NE.
 3. **Dopamina-beta-hidroxilasa (DBH)**: convierte la DA en NE.
- 3) La NE es entonces almacenada en paquete sinápticos (vesículas) hasta que es liberada por un impulso nervioso.

Destrucción de norepinefrina:

Principales enzimas destructoras que actúan sobre la NE para transformarla en metabolitos inactivos:

1. **MAO**: se localiza en las mitocondrias de la neurona presináptica y en otras zonas.
2. **COMT (catecol-O-metiltransferasa)**: se cree que se localiza principalmente fuera del terminal nervioso presináptico.

Destrucción por medio de **bombas de transporte de NE**:

- Algunas ocasiones se las conoce como “transportador” del NE y en otras como “bomba de recaptación”
- Esta bomba es diferente a la utilizada para la tirosina
- Como “bomba de recaptación” actúa como una “aspiradora” que barre la NE fuera de la sinapsis, lejos de los receptores sinápticos y detiene sus acciones sinápticas, por tanto, impide que la NE actúe en la sinapsis aunque sin destruirla. Una vez dentro del terminal nervioso presináptico, la NE puede ser o bien almacenada de nuevo para una utilización posterior cuando llegue otro impulso nervioso, o bien destruida mediante enzimas destructoras de NE.

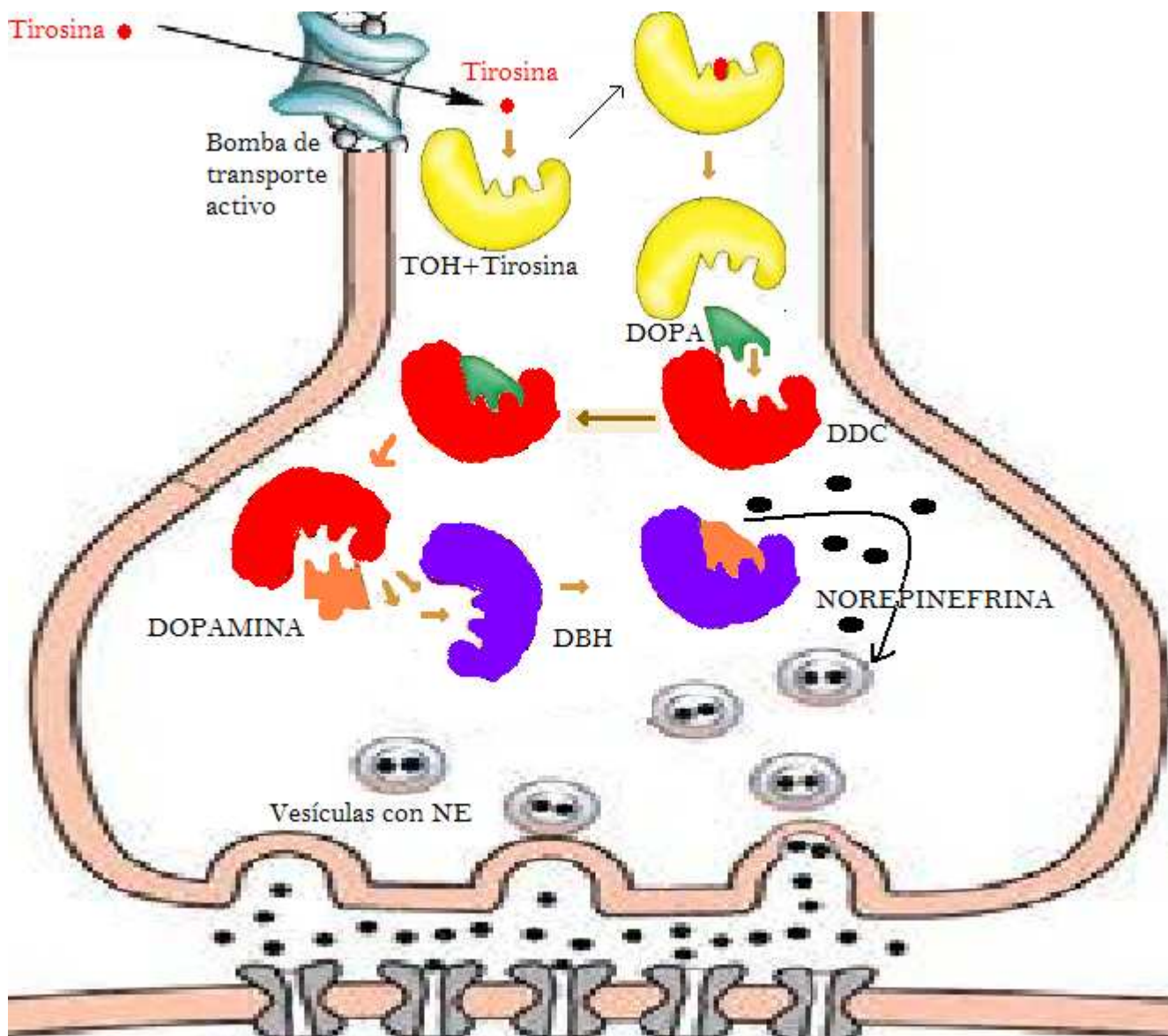


Figura 3.1 Producción de norepinefrina

Regulación de las neuronas noradrenérgicas: Se regula por múltiples receptores de NE.

En la división clásica, los receptores noradrenérgicos se clasificaron en función por su preferencia por una serie de agonistas y antagonistas.

- **α (alfa)**. Subclasificación:
 - α1: Receptor postsináptico

- **α2**: Receptor postsináptico.
 - *Son los únicos receptores noradrenérgicos presinápticos en las neuronas noradrenérgicas.* Se localizan tanto en el terminal axónico (son terminales) como en el cuerpo celular (soma) y cerca de las dendritas (son somatodendríticos).
 - Cuando regulan la liberación de NE → se les denomina **autorreceptores**: cuando los receptores α2 reconocen la NE, interrumpen su liberación. Así actúan como un freno de la neurona noradrenérgica, causando también lo que se conoce como **“señal reguladora de retroalimentación negativa”**. Los *receptores terminales* como los *somatodendríticos* son *autorreceptores*
 - La estimulación de este receptor (*es decir, “pisar el freno”*) interrumpe la descarga neuronal. Esto probablemente ocurre fisiológicamente para impedir una sobreestimulación de la neurona noradrenérgica, ya que puede detenerse ella misma a la vez que la tasa de descarga es demasiado alta y el autorreceptor ha sido estimulado.
 - Los fármacos pueden imitar el funcionamiento natural de la neurona noradrenérgica estimulando el receptor α2 presináptico. Los fármacos antagonistas tienen el efecto de cortar el cable del freno y aumentar la liberación de NE.
- **β (beta)**. Subclasificación:
 - β1: Receptor postsináptico
 - β2

Los receptores β1, α1, α2 son receptores postsinápticos de NE que convierten la ocupación del receptor en una función fisiológica, y en última instancia, dan como resultado cambios en la expresión génica de la neurona postsináptica.

Actualmente los receptores adrenérgicos han sido nuevamente subclasificados en base a diferencias tanto farmacológicas como moleculares.

Localización neuronas noradrenérgicas:

Se suelen localizar en el tronco cerebral, en el área del **locus coeruleus**. Propiedades:

- Determina si se centra la atención en el entorno externo o en el control del medio interno del cuerpo.
- Ayuda a establecer la prioridad otorgada a los diversos estímulos entrantes, y fija la atención sólo en algunos de ellos. Así, se puede reaccionar o bien a una amenaza del entorno, o bien a señales como el dolor procedentes del propio cuerpo. Donde se centre la atención determinará qué se aprende y, asimismo, qué recuerdos se forman.
- Se cree que interviene de forma importante en el control de la cognición, el estado de ánimo, las emociones, los movimientos y la tensión sanguínea por parte del sistema nervioso central.
- Se ha planteado la hipótesis de la disfunción del locus coeruleus como elemento subyacente a aquellos trastornos en los que el estado de ánimo y la cognición se interrelacionan, como la depresión, la ansiedad y los trastornos de la atención y el procesamiento de la información.

Tabla 3.9:

Un síndrome de deficiencia de norepinefrina se caracteriza por:
Debilitamiento de la atención, problemas de concentración, deficiencias de la memoria de trabajo, lentitud en el procesamiento de la información, estado de ánimo deprimido, retraso psicomotor y fatiga.
Estos síntomas pueden acompañar normalmente a la depresión, así como a otros trastornos relacionados con un debilitamiento de la atención y la cognición, como el trastorno por déficit de atención, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer.

- En el cerebro existen numerosas **vías noradrenérgicas específicas**, cada una de las cuales media en una función fisiológica distinta. *Tabla 3.10:*

Proyecciones desde Locus Coeruleus a:	Receptores destacados	Función
---------------------------------------	-----------------------	---------

Corteza frontal	β_1 postsinápticos → α_2 postsinápticos →	Regulación Estado de ánimo Atención, concentración y otras funciones cognitivas
Corteza límbica	-	Regulación de emociones, energía, fatiga, agitación psicomotora, retraso psicomotor
Cerebelo	-	Regula movimientos motores, especialmente el temblor

La innervación noradrenérgica por medio de las <i>neuronas simpáticas</i> que salen de la médula espinal al:	Receptores que intervienen	Función
Corazón	β_1	Regula la función cardiovascular, incluyendo la frecuencia cardíaca
Tracto urinario	α_1	Regula el vaciado de la vejiga

También la NE:

- De la zona del **tronco cerebral localizado en los centros cardiovasculares**: controla la tensión sanguínea
- En el sistema nervioso controla el tono colinérgico *parasimpático*: control de funciones y actos involuntarios.

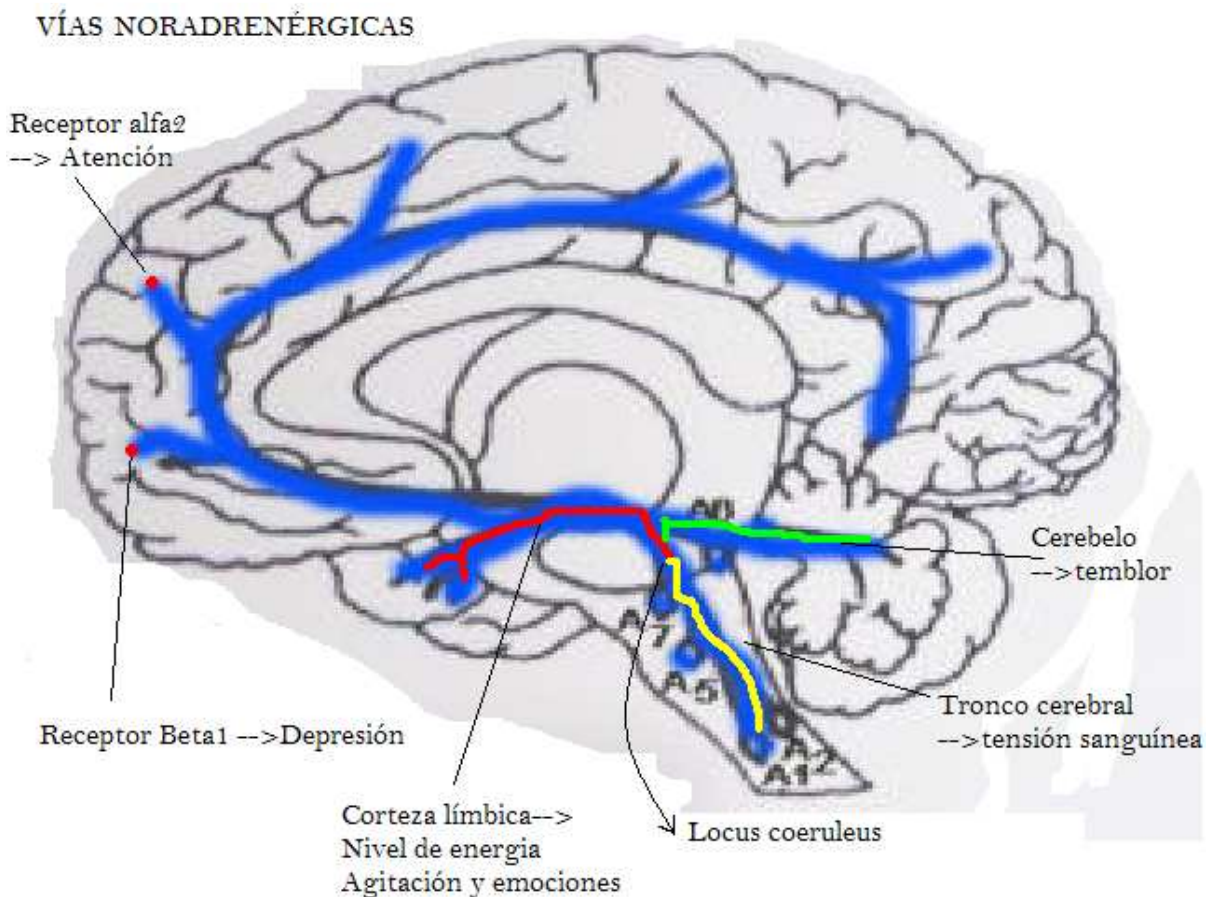


Gráfico 3.2, Vías noradrenérgicas

Neuronas dopaminérgicas

- Utilizan el neurotransmisor DA, que se sintetiza en los terminales nerviosos dopaminérgicos mediante 2 de los 3 enzimas que también intervienen en la síntesis de la NE (TOH y DDC).

- Carecen de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y por tanto, no pueden convertir la DA en NE
→ la DA es almacenada y usada para la neurotransmisión.
- La DA tiene un transportador presináptico (bomba de recaptación) que es único para las neuronas dopaminérgicas, pero que funciona de forma análoga al transportador de NE. Por otro lado, los mismos enzimas que degradan la NE también destruyen la DA (MAO y COMT).
- Los receptores de dopamina regulan la neurotransmisión dopaminérgica.
- Existen muchos receptores dopaminérgicos que incluye al menos 5 subtipos farmacológicos y varias isoformas moleculares más.
El receptor dopaminérgico más ampliamente estudiado es el **receptor D-2**: es estimulado por los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y es bloqueado por los antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia.
Los receptores D-1, 2, 3 y 4 son bloqueados por algunos fármacos antipsicóticos atípicos, pero no está claro en qué medida contribuyen los receptores D-1, 3 y 4 a las propiedades clínicas de dichos fármacos.
- Los receptores dopaminérgicos pueden ser presinápticos, en cuyo caso funcionan como *autorreceptores*. Éstos proporcionan un impulso de retroalimentación negativa, o una reducción de la liberación de dopamina de la neurona presináptica.

Neuronas serotoninérgicas

- En la neurona 5HT existen enzimas, bombas de transporte y receptores análogos a las catecolaminas, sin embargo, para la síntesis de serotonina en las neuronas serotoninérgicas se transporta un aminoácido diferente, **el triptófano**, desde el plasma hasta el cerebro para servir como precursor de la 5HT.
- Existen 2 enzimas que convierten el triptófano en serotonina:
 - Triptófano-hidroxilasa convierte el triptófano en *5-hidroxitriptófano*
 - Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos convierte el 5-hidroxitriptófano en 5HT.
- La MAO destruye a la 5HT y la convierte en un *metabolito inactivo*.
- Tienen una bomba presináptica de transporte selectiva para la serotonina: **transportador serotoninérgico**. Es análogo al transportador dopaminérgico en las dopaminérgicas.

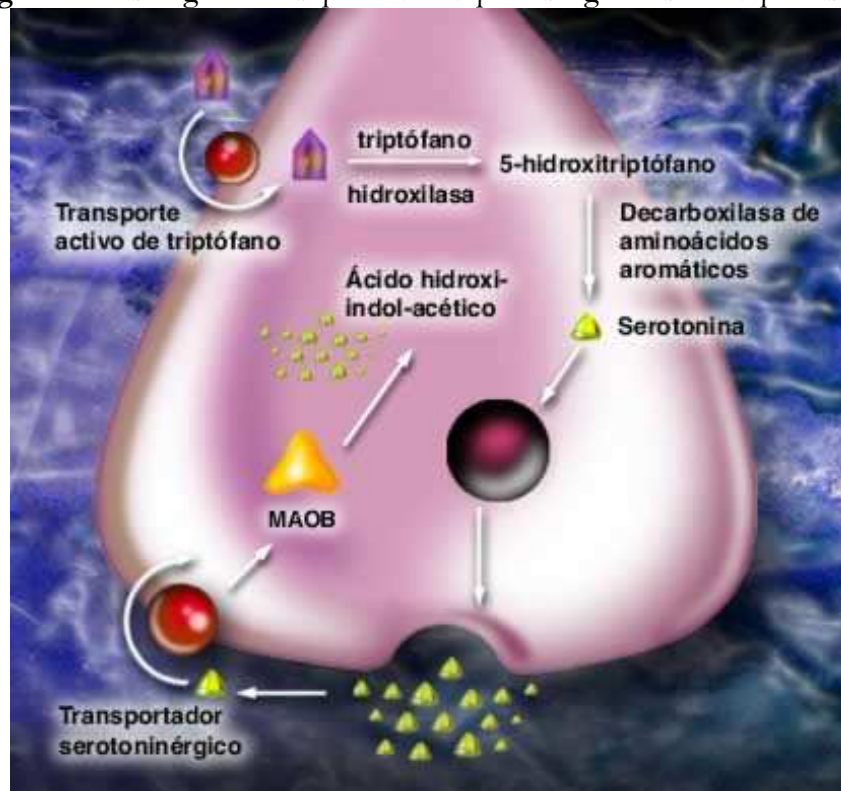


Gráfico 3.3. Síntesis y metabolismo de la serotonina

- La **subclasificación de receptores** de las neuronas serotoninérgicas se ha desarrollado a gran velocidad, con varias grandes categorías de receptores de 5HT, cada una subdividida, a su vez, en función de sus propiedades farmacológicas y moleculares:
 - Receptores serotoninérgicos presinápticos:
 - Son *autorreceptores* y detectan la presencia de 5HT, causando la interrupción de la liberación adicional de 5HT y del flujo de impulsos neuronales serotoninérgicos.
 - Cuando la 5HT es detectada en las dendritas y el cuerpo celular, esto ocurre mediante un receptor **5HT1A** (o llamado **autorreceptor somatodendrítico**). Éste origina una ralentización del flujo de impulsos nerviosos a través de la neurona serotoninérgica.
 - Cuando la 5HT es detectada en la sinapsis por los receptores en los terminales axónicos, esto ocurre a través de un receptor **5HT1D** (o llamado **autorreceptor terminal**). La ocupación de este receptor inhibe la liberación de 5HT. Los fármacos que bloquean el autorreceptor 5HT1D pueden provocar la liberación de 5HT.
 - Existen receptores noradrenérgicos presinápticos que regulan la liberación de serotonina. Existen 2 tipos de receptores: $\alpha 2$ y $\alpha 1$.
 - En el terminal axónico de los receptores serotoninérgicos se localizan los receptores $\alpha 2$ presinápticos, *tal como sucede en las neuronas noradrenérgicas*.
 - Cuando se libera **norepinefrina** de las neuronas noradrenérgicas cercanas, ésta se puede difundir a los receptores $\alpha 2$, no sólo a los de las neuronas noradrenérgicas, sino también a los mismos receptores en las neuronas serotoninérgicas.
 - Al igual que en su acción sobre las neuronas noradrenérgicas, la ocupación de NE de los receptores $\alpha 2$ en las neuronas serotoninérgicas interrumpirá la liberación de la serotonina (*retroalimentación negativa*) → La liberación de serotonina puede ser inhibida por la serotonina y por la norepinefrina.
 - Los receptores $\alpha 2$ de una neurona noradrenérgica se denominan **autorreceptores**, pero los receptores $\alpha 2$ de las neuronas serotoninérgicas reciben el nombre de **heterorreceptores**.
 - El receptor $\alpha 1$ está localizado en los cuerpos celulares (o también llamado soma) y dendritas. Cuando la norepinefrina interactúa con este receptor, aumenta la liberación de serotonina (*retroalimentación positiva*). Así, la norepinefrina puede actuar no sólo como freno sino también como acelerador de la liberación de serotonina.
 - **La zonas de interacción NE-5HT:**
 - El “freno” de la liberación de serotonina:
 - Se localiza en los terminales axónicos de la corteza cerebral
 - Vía noradrenérgica interactúa con terminales axónicos serotoninérgicos
 - El “acelerador” de la liberación de serotonina:
 - Se localiza en los cuerpos celulares del tronco cerebral, una vía desde el locus coeruleus al rafe interactúan.
 - Receptores postsinápticos:
 - Hay varios receptores claves: 5HT1A, 5HT1D, 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y 5HT4.
 - **5HT2A** regula la transformación de la liberación de 5HT del nervio presináptico en neurotransmisión en el nervio postsináptico.
 - **5HT2A, 5HT2C y 5HT3** se consideran subtipos de receptores serotoninérgicos postsinápticos especialmente importantes, ya que están implicados en las diversas acciones fisiológicas de la serotonina en varias vías serotoninérgicas del sistema nervioso central.

- 5HT_{1A} y 5HT₄ se están averiguando muchas cosas sobre ellos.

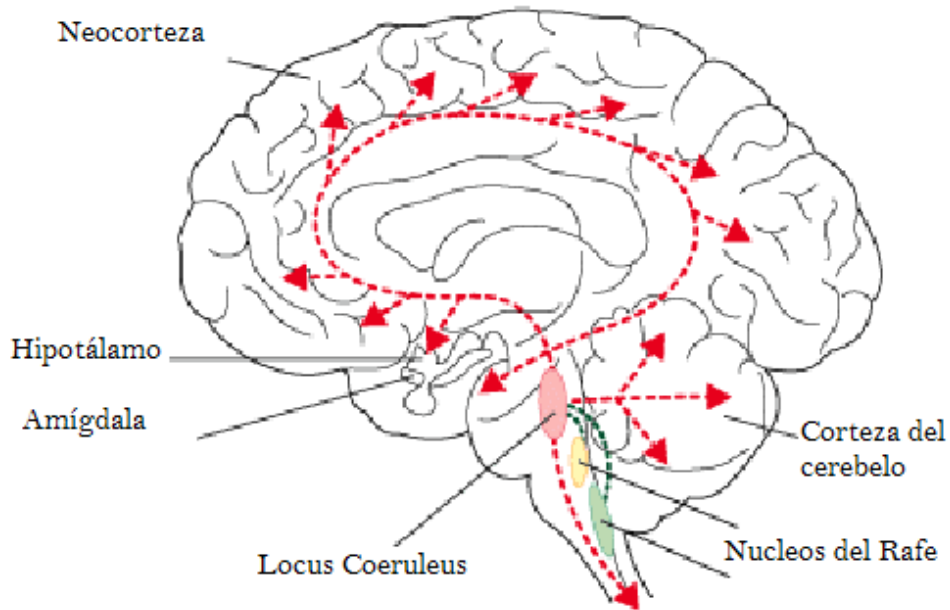


Gráfico 3.4. Localización del núcleo del Rafe

- La sede los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas se halla en el área del cerebro denominada **núcleo del rafe**. *Tabla 3.11:*

Proyecciones desde núcleo del rafe a:	Receptores que destacan	Función
Corteza prefrontal	-	Regular el estado de ánimo
Ganglios basales	5HT _{2A}	Ayudar a controlar los movimientos y las obsesiones y compulsiones
Área límbica	5HT _{2A} y 5HT _{2C} postsinápticos	Implicados en la ansiedad y el pánico
Hipotálamo	5HT ₃	Regulan el apetito y la conducta alimentaria
Zona de los centros del sueño tronco cerebral	5HT _{2A} postsinápticos	Regulan el sueño, especialmente en de las ondas lentas. Provoca el movimiento ocular rápido (<i>denominado mioclonos</i>) durante la noche
Neuronas serotoninérgicas que descienden por la médula espinal	-	Controlan determinados reflejos espinales que forman parte de la respuesta sexual, como el orgasmo o la eyaculación
Zona de activación quimiorreceptora del tronco cerebral	5HT ₃	Puede mediar en el vómito
Tracto gastrointestinal	5HT ₃ Y 5HT ₄ periféricos del intestino	Funciones gastrointestinales como regular el apetito, así como la motilidad gastrointestinal

→Juntando todas las vías serotoninérgicas con sus funciones, un hipotético “*síndrome de deficiencia de serotonina*” podría incluir:

Tabla 3.12

Depresión, Ansiedad, pánico, fobias, obsesiones, compulsiones y ansia de comer (bulimia).

→Los antidepresivos clásicos y la hipótesis monoaminérgica

- Los primeros antidepresivos que se descubrieron provenían de 2 clases de agentes: los **antidepresivos tricíclicos**, así llamados porque su estructura química tiene tres anillos, y los **IMAO o inhibidores de la MAO**, denominados así porque inhiben el enzima MAO, que destruye los neurotransmisores monoaminérgicos.
- Desde que en la década de 1960 se reconoció que todos los antidepresivos clásicos aumentaban los niveles de NE, DA y 5HT de una manera u otra, surgió la idea de que inicialmente podría haber una deficiencia de uno u otro de estos neurotransmisores, también conocidos químicamente como **monoaminas** en la depresión. Así nació la “hipótesis monoaminérgica”. Especialmente en las décadas de 1960 y 1970 se dedicó un gran esfuerzo a identificar los déficit de neurotransmisores monoaminérgicos predichos teóricamente. Lamentablemente, hasta la fecha este esfuerzo sólo ha producido resultados contradictorios y a veces confusos.
- Algunos estudios sugieren que los metabolitos de la NE son deficitarios en algunos pacientes con depresión, pero esto no ha sido observado de manera uniforme. Otros estudios sugieren que el metabolito de la 5HT ácido 5-hidroxi-indoacético (5HIAA) está reducido en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes deprimidos. Sin embargo, tras un examen más minucioso se ha encontrado que sólo algunos de los pacientes deprimidos tenían niveles bajos de 5HIAA en el LCR, y que tendían a ser aquellos con conductas impulsivas, como intentos de suicidio de carácter violento. Posteriormente se han descrito disminuciones de 5HIAA en el LCR de otras personas sujetas a explosiones violentas por un pobre control de impulsos, pero que no estaban deprimidas, a saber: pacientes con trastornos de personalidad fronteriza que presentaban conductas autodestructivas. Así, los bajos niveles de 5HIAA en el LCR pueden estar más estrechamente vinculados a los problemas de control de impulsos que a la depresión.
- Otro problema de la hipótesis monoaminérgica es el hecho de que la pauta temporal de los efectos de los antidepresivos en los neurotransmisores es muy distinta de la de los efectos de esos mismos antidepresivos en el estado de ánimo. Es decir, los antidepresivos potencian a las monoaminas de forma inmediata, pero tal y como se han mencionado anteriormente, presentan un retraso significativo en el inicio de sus acciones terapéuticas, que se produce, de hecho, muchos días o semanas después de haber potenciado a las monoaminas.
- Debido a estas y otras dificultades, el núcleo de las hipótesis sobre la etiología de la depresión empezó a desplazarse de los propios neurotransmisores monoaminérgicos a sus receptores. Las teorías contemporáneas han pasado de los receptores a los eventos moleculares que regulan la expresión génica.

→Hipótesis de los receptores de neurotransmisores

- La *teoría de los receptores de neurotransmisores* postula que hay algo que no funciona en los receptores de los principales neurotransmisores monoaminérgicos.
- Según esta teoría, una anomalía en los receptores para los neurotransmisores monoaminérgicos *conduce a la depresión*. Tal alteración en los receptores puede estar causada por un agotamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos, por anomalías en los propios receptores o por algún problema con la transducción de la señal de mensaje del neurotransmisor desde el receptor a otros acontecimientos posteriores.
- El agotamiento de los neurotransmisores causa una **regulación compensatoria al alza de los receptores postsinápticos de los neurotransmisores**, es decir, aumenta en gran cantidad el número de receptores postsinápticos.
- En general no existe evidencia directa de esta hipótesis, pero:

- Los estudios post mortem muestran de forma coherente un incremento del número de receptores de serotonina-2 en el córtex frontal de pacientes que se han suicidado.
- Los estudios indirectos sobre el funcionamiento de los receptores de neurotransmisores en pacientes con trastorno depresivo mayor sugieren anomalías en varios receptores cuando se usan sondas neuroendocrinas, o tejidos periféricos, tales como las plaquetas o linfocitos. Mediante las técnicas moleculares modernas se está explorando posibles anomalías en la expresión génica de los receptores de neurotransmisores y de los enzimas en familias con depresión, pero todavía no se ha tenido éxito en la identificación de las lesiones moleculares.

→ Hipótesis monoaminérgica de la expresión génica

- Existen evidencias de que a pesar de los niveles aparentemente normales de monoaminas y de sus receptores, estos sistemas no responden normalmente. *Por ejemplo*, poner a prueba los receptores monoaminérgicos con fármacos que los estimulan puede llevar a una producción deficitaria de hormonas neuroendocrinas. También puede provocar cambios deficientes en las tasas de descarga neuronal.
- La depresión puede ser un déficit pseudomonoaminérgico debido a una *deficiencia en la transducción de la señal del neurotransmisor monoaminérgico* a su neurona postsináptica en presencia de cantidades normales de neurotransmisor y de receptor, es decir, el receptor y el neurotransmisor son normales, pero la transducción de la señal del neurotransmisor a su receptor tiene algún defecto
- La deficiencia en el funcionamiento molecular se ha descrito para determinadas enfermedades endocrinas como:
 - **Hipoparatiroidismo** (“*Hipo*”: Prefijo de origen griego, que tiene doble significado: inferioridad o caballo). Déficit de la hormona paratiroidea.
 - **Seudohipoparatiroidismo**: Déficit de los receptores paratiroideos, pero niveles de hormona paratiroidea normales.
 - **Seudo-seudohipoparatiroidismo**: Deficiencia en la transducción de la señal que lleva a un estado clínico de hipoparatiroidismo a pesar de los niveles normales de la hormona y de receptor.
- *Depresión*: supuesto problema en los eventos moleculares distales (*lejos del punto de origen*) al receptor. Los *sistemas de segundo mensajero que llevan la formación de los factores de transcripción intracelular* que controlan la regulación génica podrían constituir el sitio del funcionamiento deficitario de los sistemas monoaminérgicos. Este es el tema de una gran parte de la investigación actual sobre la potencial base molecular de los trastornos afectivos.
- Mecanismo candidato que se ha propuesto como el sitio de un posible defecto en la transducción de la señal de los receptores monoaminérgicos es el **gen específico del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)**:
 - Normalmente, el BDNF *sustenta la variabilidad de neuronas cerebrales*, fundamentales para la supervivencia y la función de neuronas clave
 - En condiciones de estrés el gen BDNF es reprimido → no se sintetiza BDNF → lleva a la atrofia y a la posible apoptosis (*forma de muerte celular, que está regulada genéticamente*) de las neuronas vulnerables *del hipocampo* cuando se interrumpe suministro de BDNF → esto lleva a la depresión → consecuencias de los episodios depresivos repetidos: cada vez hay más episodios y menor respuesta al tratamiento.
 - La posibilidad de que el tamaño de las neuronas del hipocampo disminuye y su función se deteriore durante la depresión se ve confirmada por diversos estudios recientes basados en la tecnología de obtención de imágenes, que muestran una reducción del volumen cerebral de las estructuras afectadas. Esto da pie a una hipótesis molecular y celular de la depresión que implica una anomalía en la expresión génica.
 - Un corolario (*término que se utiliza en las matemáticas y en la lógica, para designar la evidencia de un teorema o definición ya demostrada, sin necesidad de tener que invertir esfuerzo adicional en su demostración. En pocas palabras, es una consecuencia tan evidente, que no necesita demostración.*)

de esta hipótesis es que los antidepresivos actúan invirtiendo el proceso, haciendo que se activen los genes responsables de los factores neurotróficos.

→ Hipótesis neuroquinérgica de la difusión emocional

- **Neuroquininas** (también llamadas **taquininas**): una clase de neurotransmisores peptídicos. Corolario: el bloqueo del receptor neuroquinérgico apropiado reducirá la angustia emocional.
- La hipótesis se deriva de varias observaciones, del hecho de que un antagonista de una de las neuroquininas, la **sustancia P**, puede tener una acción antidepresiva.
 - *Clásicamente se creía que la sustancia P estaba implicada en la respuesta dolorosa*, ya que ésta se libera por las neuronas de los tejidos periféricos como respuesta a la inflamación, causando inflamación y dolor “neurógenos”. Además la sustancia P está presente en las vías espinales del dolor, lo que sugiere que quizá tenga un papel en el dolor mediado por el sistema nervioso central. Por desgracia, sin embargo, hasta ahora los antagonistas de los receptores de la sustancia P se han demostrado incapaces de reducir la inflamación o el dolor neurógenos de muchos tipos en las pruebas con humanos.
 - Los indicios de que los antagonistas de la *sustancia P podían mejorar el estado de ánimo en los pacientes con migraña*, llevaron a realizar ensayos controlados de tales fármacos en los pacientes con depresión. La posibilidad de que estos fármacos pudieran ser efectivos para reducir la angustia emocional ha desencadenado una carrera por encontrar antagonistas para los tres tipos conocidos como neuroquininas, con el fin de ver si podrían tener acciones terapéuticas en una amplia variedad de trastornos psiquiátricos.
- *Localización:*
 - La sustancia P y las neuroquininas con ella relacionadas están presentes en áreas del cerebro como la **amígdala**, que se cree que resultan fundamentales en la regulación de las emociones.
 - Las neuroquininas se hallan también presentes en **áreas del cerebro ricas en monoaminas**, lo que sugiere un potencial papel regulador de las neuroquininas en los neurotransmisores monoaminérgicos cuya importancia se conoce ya en numerosos trastornos psiquiátricos y en los mecanismos de acción de muchos fármacos psicotrópicos.
- Actualmente, los antagonistas de las 3 neuroquininas importantes (**sustancia P, neuroquinina A y neuroquinina B**) se hallan en fase de ensayo clínico para varios estudios de disfunción emocional, incluyendo la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia:

La sustancia P y los receptores NK-1:

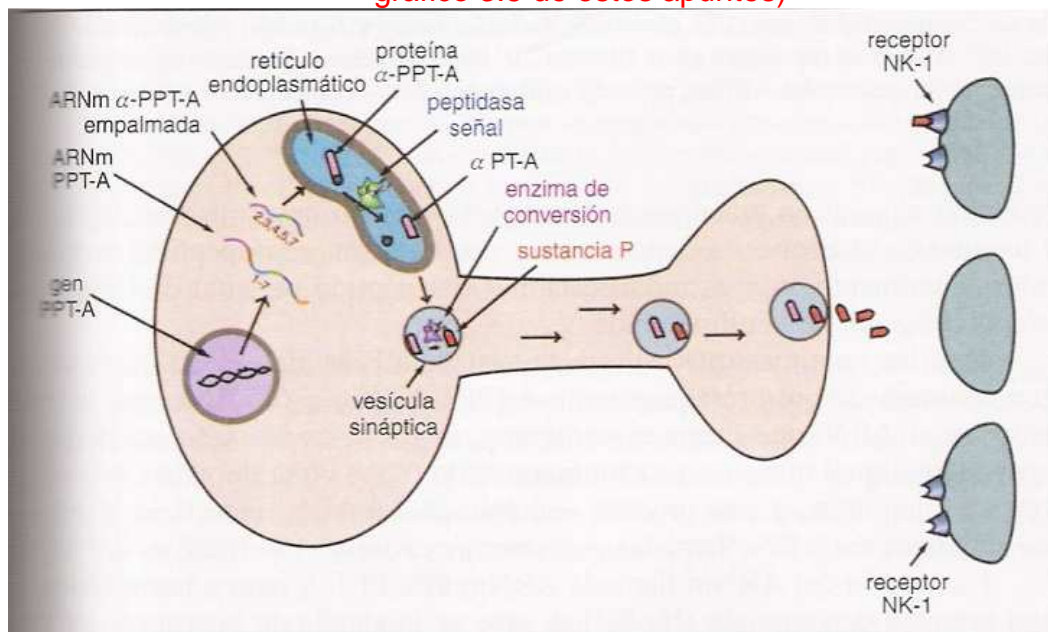
- La primera neuroquinina se descubrió en la década de 1930, en extractos de cerebro o intestino. Dado que se había presentado en forma de “**p**olvo”, se la denominó sustancia **P**.
- Sustancia P es un molécula con una cadena de 11 aminoácidos (un undecapéptido) lo que contrasta con los neurotransmisores monoaminérgicos, que son modificaciones de un único aminoácido.
- *Diferencias entre la síntesis de un neurotransmisor por una neurona monoaminérgica y por una neurona peptídica:*
 - Las monoaminas están compuestas de aminoácidos dietéticos (*creo que se refiere a aminoácidos que provienen de la dieta, alimentación del ser humano*)
 - Los neurotransmisores peptídicos están compuestos de proteínas producidas directamente por los genes. Los genes no se expresan directamente en neurotransmisores peptídicos, sino en precursores de los neurotransmisores peptídicos. A estos precursores se les denomina a veces **proteínas “abuelas” o “pre-propéptidos”**. Posteriores modificaciones convierten a estas proteínas abuelas en precursores directos de los neurotransmisores peptídicos, a los que en ocasiones se denomina los **“padres” del neuropéptido, o propéptidos**. Finalmente, nuevas modificaciones del péptido parental dan lugar a la propia progenie de Neuropéptidos.

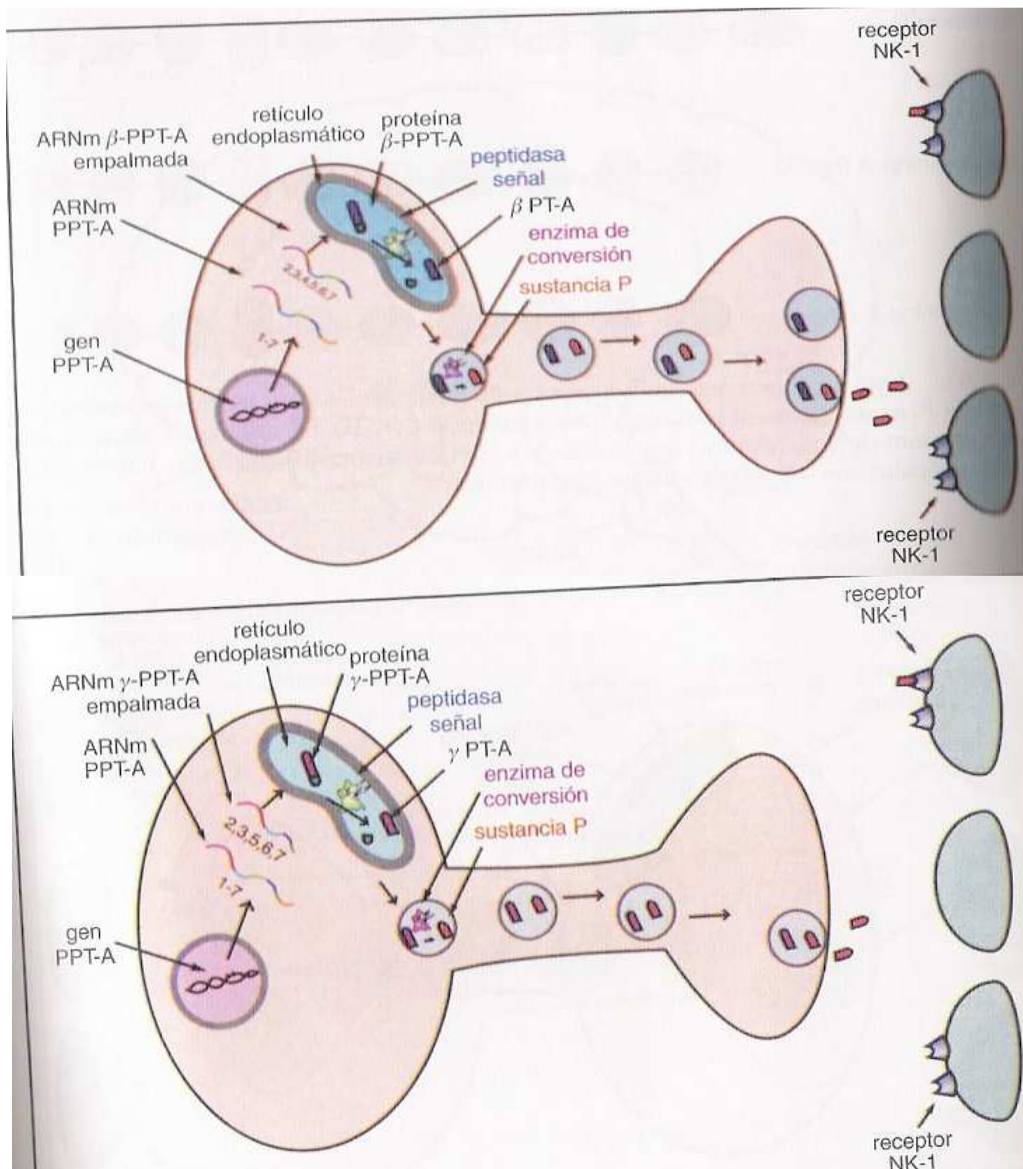
- Para las neuronas que utilizan la sustancia P, la síntesis se inicia con el gen denominado pre-protaquinina A (PPT-A). Este gen se transcribe en el ARN, que luego es “editado”, es decir, es revisado “cortando” y “pegando” (*igual que se revisa un manuscrito o una cinta de vídeo; por ello, a veces se denomina a este proceso “empalme” del ARN*). Esto lleva a diferentes versiones del ARN, llamadas variantes de empalme alternativas del ARNm.
- La versión del ARNm llamada ARNm alfa-PPT-A pasa a transcribirse en una proteína denominada alfa-PPT-A, que es la abuela de la sustancia P. Ésta es mucho más larga que la propia sustancia P, dado que contiene una cadena de aminoácidos más larga. La proteína abuela alfa-PPT-A necesita que su tamaño se reduzca mediante un enzima del retículo endoplasmático denominado **peptidasa señal**. Así se forman la protoquinina A (alfa PT-A), madre de la sustancia P. Finalmente, la alfa PT-A se recorta aún más gracias a un enzima de la vesícula sináptica llamado **enzima de conversión**, y forma la propia sustancia P.
- La sustancia P también se puede formar a partir de otras 2 proteínas, llamadas **beta-PPT-A** y **gamma-PPT-A**. Estas proteínas provienen de diferentes variantes de empalme del ARNm, pero del mismo gen PPT-A precursor. A partir de estas proteínas no sólo se puede formar la sustancia P, sino también otra importante neuroquinina, denominada **neuroquinina A (NK-A)**. *Por tanto, la sustancia P se puede formar a partir de 3 proteínas derivadas del gen PPT-A, alfa, beta y gamma-PPT-A y la NK-A se puede formar a partir de dos de ellas, beta y gamma-PPT-A.*
- La sustancia P es liberada por las neuronas y prefiere interactuar selectivamente con el subtipo de receptor neuroquinérgico denominado NK-1. Curiosamente, sin embargo, existe una pequeña discrepancia en el cerebro entre el lugar donde se localiza la sustancia P y el lugar donde se localizan los receptores NK-1. Esto puede sugerir que *la sustancia P actúa preferentemente por neurotransmisión de volumen a lugares alejados de sus terminales axónicos, en lugar de hacerlo por neurotransmisión sináptica clásica.*

Gráfico 3.5 Neuron que utiliza la sustancia P y receptores NK-1.

1° Formación de la sustancia P por la proteína α -PPT-A. 2° Formación de la sustancia P por la proteína β -PPT-A. 3° Formación de la sustancia P por la proteína γ -PPT-A.

¡Ojo! No es preciso conocer en detalle los mecanismos de acción (síntesis, transcripción y degradación) de las neuroquininas (figs. 5.67-5.73, págs. 209-214, corresponde con gráfico 3.5 de estos apuntes)





La neuroquinina A y los receptores NK-2:

- **Neuroquinina A (NK-A):** Se trata de un péptido que contiene 10 unidades de aminoácidos (decapéptido), de las que 5 son comunes a las de la sustancia P, incluyendo 4 de las 5 últimas de su cola N-terminal.
- Se forma a partir de las proteínas beta y gamma-PPT-A derivadas del gen PPT-A. Las proteínas beta y gamma-PPT-A son las abuelas de la NK-A, y su tamaño se reduce del mismo modo que se ha descrito para la sustancia P, formando finalmente el neurotransmisor peptídico NK-A.
- Esta neuroquinina prefiere un receptor distinto al de la sustancia P. Así, la NK-A se une concretamente al receptor NK-2.
- Dado que en el cerebro de las *ratas* hay pocos receptores de NK-A, *el conejillo de indias* (*pobrecillos* ☹ *esperemos que no jugueteen mucho con ellos*) constituye un modelo más próximo al ser humano, con receptores de NK-A también en los tejidos periféricos como el pulmón.
- Al igual que ocurriría con la sustancia P, hay una pequeña discrepancia anatómica entre el neurotransmisor y su receptor, lo que sugiere el importante papel de la *neurotransmisión de volumen no sináptica para la NK-A*. Sin embargo, la distribución anatómica de la NK-A es distinta de la sustancia P, y la distribución anatómica de los receptores NK-2 es diferente de la de los receptores NK-1.

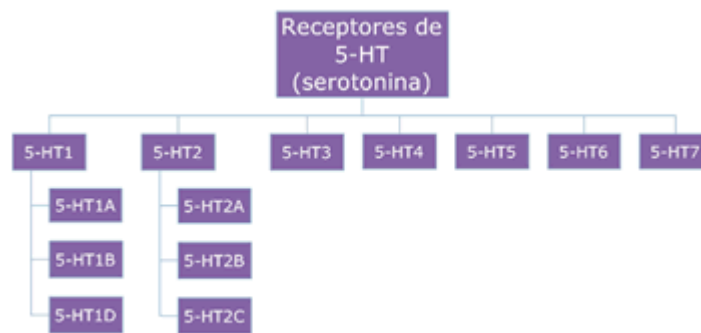
La neuroquinina B y los receptores NK-3:

- **Neuroquinina B (NK-B).** Al igual que la NK-A, se trata de un péptido de 10 aminoácidos (decapéptido). De ellos, 6 son comunes a los de la NK-A, y 4 de los 5 últimos aminoácidos de la cola N-terminal de la NK-B son idénticos a los de la sustancia P.
- NK-B se forma a partir de un gen denominado PPT-B, que es distinto de aquel del que proceden la sustancia P y la NK-A. Sin embargo, el proceso de conversión de la proteína PPT-B en NK-B es análogo al que ya hemos descrito para la sustancia P y la NK-A.
- La NK-B prefiere sus propios receptores únicos, denominados receptores NK-3. La neuroquinina B y sus receptores NK-3 también presentan discrepancias, aunque en diferentes áreas anatómicas que la sustancia P, la NK-A y sus receptores, NK-1 y NK-2 respectivamente.

ESQUEMAS que vienen bien para recordar la materia de este capítulo:

Receptores de serotonina: clasificación

Tomando como base criterios farmacológicos y bioquímicos, los receptores de serotonina se clasifican en 7 grupos principales. Los receptores 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄ son de importancia farmacoterapéutica.



Biopsiquiatria.com

Los receptores 5-HT₁ se subdividen en 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, y 5-HT_{1D}, mientras que los del subtipo 5-HT₂ incluyen a los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, y 5-HT_{2C}.

Drogas que actúan sobre la transmisión serotoninérgica: la transmisión mediada por serotonina puede modificarse al nivel presináptico mediante la inhibición de su degradación, almacenamiento o recaptación.



Biopsiquiatria.com

Apuntes realizados por Sarai Fajardo González

2010-2011

