

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Panorama biológico de la depresión

Dr. Cesar Ojeda F. \*

## INTRODUCCION

La frecuencia y variedad de los trastornos depresivos es cada día más alarmante. Sartorius (1) estima que alrededor de 100 millones de personas en la humanidad sufren de una depresión actual, susceptible de ayuda especializada. Helgason, en 1964 en Islandia, a través de un estudio retrospectivo de 40 años en 5.395 probandos cogidos al azar, encontró una probabilidad de enfermar por trastorno afectivo en algún momento de la vida, de 5,390/o para los varones y 9,190/o en las mujeres (2)

A partir de datos epidemiológicos de diversos países se estima que la prevalencia para los trastornos afectivos primarios oscila entre el 2 y el 40/o (2) Sartorius (1) da cifras globales de 30/o.

Pöldinger (3) encontró que prácticamente el 500/o de los pacientes ingresados después de una tentativa suicida padecían algún tipo de depresión. El suicidio está entre las 10 causas más frecuentes de muerte, estimándose cifras globales de alrededor de 1.000 muertes por suicidio diarias en el mundo. En Santiago (4) más del 300/o de las internaciones en clínicas psiquiátricas corresponden a trastornos depresivos. Las interconsultas a psiquiatría en el Hospital de Madrid, de pacientes ingresados a salas de cirugía y medicina interna, corresponden en un 220/o a depresiones (2).

Desde el punto de vista clínico la depresión ha sufrido una expansión hacia territorios antes concebidos sobre núcleos no depresivos (5). Tal es el caso del terreno aparentemente distante de las lla-

mas neurosis de angustia, los cuadros agorafóbicos y algunos fenómenos obsesivos (6, 7, 8, 9, 10). Junto a estas máscaras psíquicas de la depresión, las "alegorías somáticas" (11) o equivalentes somáticos depresivos (12, 13), caracterizados por la aparición de fenómenos corporales en un primer plano semiológico, llaman la atención por su carácter álgico y el compromiso de la estructura músculo-esquelética, sector ajeno durante mucho tiempo a la tendencia visceral de la melancolía.

Pero, además, cuadros distónicos neurovegetativos y muchas de las enfermedades concebidas como "psicosomáticas" —de marcado curso fásico— como la úlcera gástrica y duodenal y el asma bronquial se suceden en distintas fases con depresiones genuinas (14). El tratamiento de la úlcera gástrica con antidepresivos tricíclicos (15) aún inmaduro, promete una perspectiva fructífera en este sentido.

El panorama brevemente presentado justifica que los desórdenes depresivos constituyan un campo de creciente preocupación para la psiquiatría y la medicina en general y que las investigaciones biológicas al respecto sean casi inabarcables. No obstante, en nuestro país los estudios en este sentido son prácticamente inexistentes, permaneciendo el interés centrado en aspectos descriptivos y dinámicos. Si bien es explicable que la psiquiatría y la psicopatología hayan derivado hacia las ciencias humanas (psicología, filosofía, etc.) debido al fracaso de la neuropatología y la bacteriología de la primera mitad del siglo para dar un sustrato biopatológico a gran parte de las perturbaciones psíquicas, hoy día no se puede mantener esa posición de modo unilateral sin frenar gravemente el avance de la psiquiatría como especialidad médica. Los estudios genéti-

\* Médico-psiquiatra, Profesor Adjunto Escuela de Psicología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

cos, neurobioquímicos y psicofarmacológicos, actuales resultan indispensables para comprender y tratar adecuadamente los trastornos depresivos; de allí el interés de presentar una breve visión general del estado de ellos.

## I. Estudios genéticos

En 1966 se descubrió (16) un comportamiento genético diferente en la depresión unipolar y en la bipolar (en las bipolares la depresión se alterna con manía),<sup>1</sup> Las diferencias estadísticas, en estudios familiares, se pueden resumir en el cuadro siguiente:

**T A B L A I**

**Diferencias estadísticas entre pacientes uni y bipolares ( E. Zerbin-Rüdin) (16)**

	BIPOLAR	UNIPOLAR
Distribución por sexo	Mujeres no sobrerrepresentadas	Mujeres sobrerrepresentadas
Edad de inicio	Temprana	Tardía
Personalidad previa	Sintónica	Asténica-ordenal
Riesgo mórbido en parientes:		
Desórdenes afectivos (en general)	Alto	Bajo
Depresión bipolar	Aumentado	No aumentado
Depresión unipolar	Aumentado	Alto

Las mujeres están sobrerrepresentadas entre los unipolares y sus parientes, cosa que ocurre en mucho menor grado en los bipolares. La edad de inicio es más baja en los bipolares. La estructura de personalidad es sintónica en los bipolares y asténi-

ca tipo ordinal en los unipolares.

Los parientes de los pacientes bipolares tienen un mayor riesgo mórbido para los trastornos afectivos en general y los casos familiares secundarios son predominantemente, aunque no exclusivamente,

homotípicos. Los pacientes bipolares tienen parientes bipolares y monopolares; los pacientes unipolares tienen parientes unipolares.

El riesgo de enfermedad depresiva es mayor para los parientes de los pacientes bipolares que para los parientes de los unipolares, llegando en los primeros hasta el 50% si se aplican las correcciones de edad y se incluye el suicidio y los desórdenes del espectro depresivo.

No obstante, las depresiones uni y bipolares pueden ocurrir en las mismas familias.

Los estudios en gemelos (mono y dizigóticos) (2) dan una concordancia del 72% para bipolares monozigóticos y 14% para los dizigóticos. En cambio, para los unipolares la concordancia en monozigótico es del 40% y en dizigóticos del 11%. Los estudios de adopción (16) muestran que la frecuencia total de los trastornos afectivos (bipolares, unipolares y esquizoafectivos) es del 18% en los padres biológicos y del 7% en los padres adoptivos.

Aunque el mecanismo de transmisión genética de las depresiones no está aún aclarado, los estudios son categóricos en el sentido de su existencia.

## II. Estudios neuroendocrinos

Ayuso (2) ofrece una síntesis de las anomalías endocrinas en las depresiones, que reproducimos:

TABLA II

### Anomalía endocrinas en las depresiones

- ↓ Respuesta GH a la hipoglicemia
- ↓ Respuesta TSH al TRH
- ↓ Nivel plasmático de LH en post-menopáusicas
- ↑ Secreción de cortisol (ritmo circadiano alterado)
- ↓ Respuesta de cortisol a la hipoglicemia
- ↓ Supresión de cortisol por dexametasona.

GH = Hormona de crecimiento

TSH = Tirotropina

TRH = Factor liberador de la tirotrina

LH = Hormona luteinizante.

### III. Estudios neurobioquímicos

El descubrimiento de los fármacos antidepresivos, como los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) y los tricíclicos fueron decisivos para la postulación de las teorías monoaminérgicas para la depresión; ambos, por diversas vías, producían un aumento de las monoaminas a nivel sináptico. Los IMAO disminuyendo su degradación y los tricíclicos impidiendo su recaptación. Por su parte, la reserpina, que induce una depleción de los depósitos de monoaminas a nivel central y una falta de disponibilidad sináptica de ellas, se demostró capaz de generar estados depresivos en hipertensos, que la recibían regularmente.

Tres aminas acaparan la atención: la norepinefrina y la dopamina (catecolaminas) y la serotonina (indolaminas). Las indolaminas (IA) tienen como precursor el aminoácido triptofano (Tp), el que a través de hidroxilación

lación origina el 5-hidroxi-triptofano, el que por acción de una decarboxilasa origina la 5-hidroxitriptamina o serotonina. El catabolismo de las indolaminas, a través de la MAO, da como producto el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA).

Las catecolaminas tienen como sustrato el aminoácido tirosina. La tirosina por hidroxilación produce la DOPA, la que por decarboxilación da lugar al neurotransmisor dopamina. Esta última, por intermedio de una hidroxilasa (DA-B-Ohasa) da lugar a la noradrenalina, almacenándose ambas en la terminación sináptica. La degradación de las catecolaminas da como producto final los siguientes compuestos :

Noradrenalina  $\longrightarrow$  3-metoxi-4-hidroxi  
feniletilenglicol (MHPG) y el  
ácido vanilmandélico. (VMA)

Dopamina  $\longrightarrow$  Acido homovanílico (HVA) y el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC)

#### A. Hipótesis catecolamínica de las depresiones.

La hipótesis general catecolamínica sugería que gran parte de las depresiones se asociaban a una deficiencia de catecolaminas —particularmente noradrenalina— en los receptores adrenérgicos cerebrales; las manías, a la inversa, debían asociarse a un exceso de ellas. Esto parecía analógicamente coincidir con la depresión inhibida (déficit) y la manía clásica (exceso). No obstante, hay consenso (17) en que las alteraciones afectivas comprenden muchas otras anomalías bioquímicas,

así como factores fisiológicos y psíquicos.

Actualmente se acepta que el principal metabolito de la noradrenalina es el MHPG y que más del 50% de él proviene del cerebro. Los estudios de Schildkraut (17) en pacientes bipolares (maníaco-depresivos) demostraron que los niveles de MHPG en la orina son menores durante las fases depresivas y mayores durante las fases maníacas o hipomaníacas, que durante los períodos de remisión. Mass y cols (18) han señalado un aumento de la excreción de MHPG en pacientes depresivos que respondían favorablemente al tratamiento con imipramina o desmetilimipramina, y una disminución de los pacientes cuya respuesta era insuficiente.

Los cambios en la excreción de MHPG parecen preceder a los cambios en el estado clínico, no coincidiendo los peaks de excreción con los momentos de mayor actividad motora (con lo cual no parece probable que dichos cambios se deban a ella).

Si bien la excreción de MHPG varía con los cambios del estado clínico, esto ocurre con claridad en las depresiones bipolares y en las depresiones monopulares primarias. Estas últimas han sido consideradas como depresiones bipolares que aún no expresan fases maníacas clínicas.

Por otra parte, la utilización de la excreción de MHPG ha resultado en un criterio bioquímico útil para predecir la respuesta a los fármacos antidepresivos. Maas y cols (18) encontraron que los pacientes depresivos que excretaban niveles relativamente bajos de MHPG antes de iniciar el tratamiento con imipramina o desmetilimipramina, respondían mejor a estos fármacos que los pacientes cuya excreción era relativamente alta.

Con el fin de incluir otros metabolitos

urinarios de catecolaminas, para distinguir entre depresiones bipolares y depresiones unipolares "no endógenas", se ha desarrollado una ecuación depresión-tipo que permite discriminaciones más finas (17), cuyo puntaje se correlaciona con una variable independiente como es la actividad de la monoaminoxidasa plaquetaria.

En otras investigaciones se ha observado que los niveles basales de ácido homovanílico, metabolito de la dopamina, en el líquido céfalo raquídeo (LCR), son menores en los pacientes depresivos que en los sujetos control en una serie de estudios (17).

## **B. Hipótesis serotoninica de las depresiones**

La hipótesis indolamínica se sustenta en tres elementos (19):

1. se sugiere que los niveles funcionales de serotonina cerebral están reducidos en pacientes con trastornos afectivos y pueden contribuir directamente o predisponer a los síntomas de la depresión y posiblemente de la manía;
2. el incremento de la función serotoninica cerebral por la administración de los precursores de la serotonina, triptofano o 5-hidroxi-triptofano (5-HTP) solos o en combinación con otros fármacos que potencian la función serotoninica, produce efectos terapéuticos en estos trastornos;
3. se supone que otras sustancias, tales como el carbonato de litio, los antidepressivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa, que poseen efectos terapéuticos, actúan (al menos en

parte) a través de mecanismos serotoninicos cerebrales.

El estado actual de las investigaciones demuestra que la base más sólida para la hipótesis indolamínica viene de repetidas demostraciones de que los niveles de 5-HIAA, el metabolito más importante de la serotonina, están reducidos en un 30% en los pacientes depresivos (estudios en LCR) comparado con los controles. Otros estudios (niveles de triptofano en el plasma y LCR, determinaciones de serotonina en sangre y excreción urinaria de 5-HIAA, triptamina y otros metabolitos de indolaminas) pueden considerarse dudosos, pues sus resultados son contradictorios.

Más sugerente es la aparente inversión de los efectos terapéuticos de la imipramina y de la tranilcipramina por el inhibidor de la síntesis de serotonina paraclorfenilalanina (19).

## **Síntesis**

Hemos bosquejado algunos de los elementos biológicos que en la actualidad se investigan en las depresiones, dejando muchos otros de lado en razón de la brevedad del espacio. Los aspectos clínicos y terapéuticos, como asimismo los sistemas de evaluación clínica hoy día disponibles, ofrecen aspectos de enorme interés. Tal vez una sola conclusión procede: los factores biológicos (genéticos, neuroendocrinos y neurobioquímicos) son consistentes para explicar etiopatogénicamente los trastornos depresivos, no pudiendo ser ignorados si se desea poseer una visión médica cabal de esta forma de padecimiento psiquiátrico.

## REFERENCIAS

1. Sartorius N.: Research of affective psychosis within the framework of the WHQ program.  
En Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders, Ed. por M. Schou y E. Ströngen, Academic Press 1979
2. Ayuso J.L.: Las depresiones.  
Ed. Importécnica S.A. Madrid, 1981.
3. Pöldinger W.: La tendencia al suicidio  
Ed. Morata S.A., Madrid, 1969
4. Trucco M.: Comunicación personal
5. Fernández A.: Fundamentos de la psiquiatría actual.  
Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1979.
6. Marks J.M.: Clorimipramina and exposure for obsessive compulsive rituals.  
Brit. J. Psychiat. 136: 1-25, 1980
7. Ojeda C.: Corporalidad y depresión  
En: La Corporalidad y las Perturbaciones Psíquicas (Ojeda C. Ed.) Ed. Universidad Católica de Chile. 1983.
8. Peña y Lillo S.: Le syndrome agoraphobique et ses relations avec la maladie depressive.  
Actualités Psychiatrique, N° 2 : 13-19, 1976
9. Sheehan D.: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondriacal symptoms.  
Arch, Gen, Psychiatry 37 (Jan.) 1980
10. Stern R.S.: Clorimipramina and exposure for compulsive rituals: plasma levels, side effects and outcome.  
Brit. J. Psychiat. 136: 161-166, 1980
11. López-Ibor A.: Los equivalentes depresivos.  
Ed. Paz Montalvo, 1976
12. Kielholz P.: Masked depression.  
Hans Huber, Viena, 1973
13. Kielholz P.: Depressive illness.  
Hans Huber, Viena 1973
14. Spiegelberg U.: Depresiones y enfermedades psicósomáticas (suplencia de síndromes)  
En Las Depresiones (López-Ibor J. Ed.) Ed. Toray, Barcelona, 1977
15. Goic A.: Tratamiento a corto plazo de la úlcera gástrica no complicada: comparación de imipramina e hidróxido de aluminio coloidal.  
Rev. Méd. Chile, 11: 107-113, 1982.
16. Zerbin-Rüdin E.: Genetics of affective psychosis.  
En: Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders (Schou M. y Ströngen E.Eds.) Academic Press, Londres, 1979.
17. Schildkraut I.: Estado actual de la hipótesis catecolamínica de los trastornos afectivos.  
En Psicofarmacología a los 30 años de Progreso (Lipton A.Ed) ESPAXS S.A., Barcelona, 1982.
18. Maas I.: Implicaciones clínicas de las diferencias farmacológicas entre los antidepresivos.  
En Psicofarmacología a los 30 años de Progreso (Lipton A.Ed.) ESPAXS S.A. Barcelona, 1982.
19. Murphy D.L.: Estado actual de la hipótesis indolamínica en los trastornos afectivos.  
En Psicofarmacología a los 30 años de Progreso (Lipton A. Ed.) ESPAXS S.A. Barcelona, 1982.

