

Terapia electroconvulsiva y sistema serotoninérgico¹

RAMÍREZ, N.; ARRANZ, B.; DUEÑAS, R. M. y SAN L.

Benito Menni. Complejo Asistencial en Salud Mental. Barcelona.

Electroconvulsive therapy and serotonergic system

Resumen

Numerosos estudios han descrito la participación de diversos sistemas de neurotransmisión en el mecanismo de acción y la eficacia clínica de la terapia electroconvulsiva (TEC). Estudios recientes sugieren que la serotonina, a través de la activación de sus receptores específicos, constituye el neurotransmisor más implicado en el mecanismo de acción del TEC. Dentro del sistema serotoninérgico, la administración de TEC puede producir alteración de las concentraciones de 5-HT o de sus metabolitos, alteraciones del número de diversos receptores presinápticos y postsinápticos, y por último, alteraciones de los mecanismos de señal asociados a la activación de determinados receptores, como el sistema de la adenilato ciclasa o de los fosfoinosítidos.

Palabras clave: Serotonina. Receptores serotoninérgicos. Depresión. Terapia electroconvulsiva. Plaqueta. Cerebro.

Summary

Evidence from several studies supports the involvement of several neurotransmitter systems in the mechanism of action and the clinical efficacy of the electroconvulsive therapy (ECT). However, more recent studies have reported serotonin, through the activation of several receptors, to be the neurotransmitter most frequently altered in ECT. With regard to the serotonergic system, several levels of alteration can be targeted, that concerning serotonin and its metabolite concentrations, that concerning changes in the density of presynaptic and postsynaptic receptors located both in brain tissue or in platelets, and finally, alterations at the intracellular signalling system or second messenger level.

Key words: Serotonin, Serotonergic receptors. Depression. Electroconvulsive therapy. Platelet. Brain.

Desde su aparición en 1938, el tratamiento electroconvulsivo (TEC) es reconocido como uno de los abordajes terapéuticos más eficaces para determinados trastornos psiquiátricos, como la depresión mayor grave o resistente al tratamiento (1). Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios publicados sobre las alteraciones biológicas producidas por el TEC, como las modificaciones metabólicas; las alteraciones del sistema neuroendocrino; las modificaciones de los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica, noradrenérgica, y GABAérgica (2-4), todavía se desconoce el mecanismo de acción que explica su eficacia. Dado el papel fundamental de la serotonina en la patogénesis de la depresión (5), es nuestro objetivo efectuar una revisión de los estudios publicados hasta el momento relativos a la posible implicación de este sistema neurotransmisor en el efecto terapéutico de la TEC.

¹ Este estudio ha sido financiado por la Fundació La Marató de TV3, proyecto 97/1016 y por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), proyecto 00/0877.

CONCENTRACIONES DE TRIPTÓFANO, SEROTONINA Y SUS METABOLITOS

Estudios realizados en animal de experimentación han demostrado la existencia de incrementos rápidos e importantes de las concentraciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabolito de la serotonina (5-HT), en cerebro de ratas obtenido tres horas después de recibir TEC (6), comprobándose también que una única sesión de TEC ya produce incrementos de la concentración de 5-HT (7).

En lo que respecta a estudios realizados en humanos, Linnoila et al (8) observaron una disminución de las concentraciones de 5-HT y 5-HIAA en orina durante las dos semanas posteriores a la administración de TEC en pacientes afectados de trastorno depresivo mayor, mientras que Rudorfer et al (9) observaron un aumento de las concentraciones de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo de cuatro de los ocho pacientes depresivos que componían su muestra y que habían recibido TEC, aunque este incremento no fue estadísticamente significativo. Los escasos estudios realizados con pacientes esquizofrénicos no

muestran modificación de las concentraciones de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos tratados con TEC (10, 11).

En un estudio realizado por Hofmann et al (12) en 31 pacientes con depresión melancólica, sin tratamiento antidepressivo y tratados con TEC, se observó inmediatamente después de la convulsión un aumento significativo de las concentraciones séricas de 5-HIAA, que regresaban a valores iniciales a la hora y dos horas después del TEC. Estos resultados sugieren una posible acción del TEC en la actividad y sensibilidad de la neurotransmisión serotoninérgica a través de un aumento compensatorio (*upregulation*) de los receptores serotoninérgicos tipo 5-HT₂, que conlleva un incremento de la función serotoninérgica y una reducción de los niveles de 5-HIAA. En este último estudio se observó asimismo que no existía relación entre las concentraciones de 5-HIAA y las variables de edad y sexo, o los parámetros clínicos como la duración de la convulsión, la gravedad de la depresión o la respuesta clínica al tratamiento con TEC.

En lo que respecta al triptófano, aminoácido precursor de la 5-HT, Mokhtar et al (13) comprobaron que una hora después de una única sesión de TEC no aumentaba la disponibilidad de triptófano en una muestra de diez pacientes deprimidos. En otro estudio en el que se produjo una deplección de triptófano en cinco pacientes deprimidos que habían respondido previamente a tratamiento con TEC, no se observó ninguna variación importante de los síntomas depresivos, pese a obtener un descenso de más del 85% del triptófano total en suero (14). Estos resultados sugieren que la disponibilidad de serotonina a nivel de la neurona presináptica no es necesaria para el mantenimiento agudo de la respuesta antidepressiva del TEC.

En otro estudio más amplio, Anderson et al (15) determinaron las concentraciones de fenilalanina y tirosina en 26 pacientes con depresión grave y síntomas melancólicos o psicóticos, previamente y tras la administración de TEC. Observaron que el cociente fenilalanina/tirosina disminuía significativamente en aquellos pacientes con respuesta clínica favorable al TEC y no disminuía en los no respondedores. Al dividir a los pacientes según la existencia de sintomatología psicótica o melancólica, se observó que previamente a la administración del TEC los pacientes psicóticos presentaban unas concentraciones de fenilalanina y tirosina y un cociente fenilalanina/tirosina significativamente menor que los pacientes melancólicos, aunque estas diferencias desaparecían tras el tratamiento. Además el subgrupo de pacientes psicóticos con buena respuesta al tratamiento mostraba un descenso significativo del cociente fenilalanina/tirosina tras TEC, mientras que este descenso no se observó en los pacientes melancólicos respondedores y en los pacientes psicóticos o melancólicos no respondedores. Estos resultados apuntan al papel de la tetrahidrobiopterina en el mecanismo de acción del TEC en pacientes con trastornos depresivos, especialmente si presentan sintomatología psicótica asociada. Esta sustancia es el principal cofactor para la síntesis de monoaminas y para la hidroxila-

ción de fenilalanina a tirosina, y ejerce también un control sobre la liberación presináptica de neurotransmisores, incluida la serotonina. Estudios previos realizados en pacientes deprimidos indican que la disminución de la tetrahidrobiopterina (16) podría ser la responsable del déficit de noradrenalina y serotonina existente en la depresión.

El hidroclorato de fenfluramina es una sustancia que estimula la liberación de serotonina a nivel presináptico y bloquea su recaptación, por lo que se ha utilizado frecuentemente como un índice de la función serotoninérgica central en pacientes con depresión. Diversos estudios han demostrado la existencia de una disminución de la liberación de 5-HT cerebral tras la administración de fenfluramina en pacientes con depresión mayor (17). En un estudio realizado mediante PET en siete pacientes depresivos se observó que pese a la existencia de un cambio clínico significativo tras tratamiento con TEC, persistía la disminución de la liberación de 5-HT cerebral tras la administración de fenfluramina (18). Estos resultados apuntan al fracaso del TEC en corregir la alteración de la función serotoninérgica observada en los pacientes depresivos.

Partiendo de la hipótesis serotoninérgica de la depresión, Juckel et al (19) plantearon identificar las áreas cerebrales que participan más activamente en la acción antidepressiva del TEC. Para ello determinaron la liberación de 5-HT producida en el hipocampo ventral y la amígdala (sistema límbico) tras una estimulación eléctrica de baja corriente en diversas áreas cerebrales de ratas. Observaron que la estimulación de la corteza prefrontal medial producía un incremento dosis-dependiente de la liberación de 5-HT a nivel límbico, incremento que no se observaba tras la estimulación de la parte lateral de la corteza prefrontal, el área prefrontal medial o la corteza motora primaria del área parietal. Estos resultados sugieren que la activación específica de la corteza prefrontal medial juega un papel particularmente importante en la acción antidepressiva del TEC.

SEROTONINA Y FUNCIÓN NEUROENDOCRINA

Es conocido el efecto que el TEC ejerce sobre los diversos ejes neuroendocrinos, provocando un aumento de la liberación de diversas hormonas y neuropéptidos (20). El aumento de la concentración plasmática de prolactina (PRL) ha sido frecuentemente utilizado como método indirecto de estudio para conocer el mecanismo de acción del TEC. Por otra parte, los mecanismos serotoninérgicos participan activamente en este incremento de PRL mediante la activación de diversos receptores pre y postsinápticos.

En un estudio realizado con ratas se observó un mayor descenso de las concentraciones séricas de PRL tras la combinación de TEC con fármacos bloqueantes serotoninérgicos (ciproheptadina y paraclorofenilalanina), en comparación con la administración aislada de TEC (21).

Shapira et al (22) evaluaron la respuesta de PRL tras la administración de fenfluramina o placebo y de TEC a 18 pacientes con depresión mayor sin tratamiento previo. Observaron que previamente a la administración del TEC la fenfluramina inducía una importante elevación de las concentraciones de PRL, siendo esta respuesta todavía superior tras el TEC, especialmente a las cuatro horas del tratamiento. Por el contrario, en los sujetos control las concentraciones de PRL basales y tras TEC no se modificaron. Estos datos orientan hacia un aumento de la sensibilidad del sistema serotoninérgico producido por el TEC. En este mismo estudio no se demostró relación entre la respuesta a la fenfluramina y la respuesta clínica al TEC, por lo que es posible que el incremento de la función serotoninérgica sea necesario pero no suficiente para la eficacia antidepressiva del TEC.

En un estudio realizado en pacientes con depresión melancólica tratados con TEC, Lykouras et al (23) observaron que la respuesta de TSH y prolactina tras la estimulación con TRH no difería significativamente entre los pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento farmacológico, por lo que estas determinaciones no pueden considerarse predictores de respuesta. Por el contrario, Malone et al (24) intentaron comprobar que el estado previo del sistema serotoninérgico, determinado a través de la respuesta de la PRL a la fenfluramina, constituía un predictor de respuesta a diversos tratamientos antidepressivos. A partir de esta hipótesis se observó que la respuesta aumentada de PRL predecía resultados favorables al tratamiento farmacológico, de psicoterapia y de TEC. Por otra parte, en el grupo de pacientes que recibió TEC se observó una mayor proporción de respondedores y una mejoría clínica significativa independientemente de la respuesta elevada o disminuida de PRL. Estos resultados indican la eficacia del TEC para los trastornos depresivos independientemente de la función serotoninérgica previa al tratamiento.

Asimismo se ha observado un aumento de las concentraciones de prolactina tras el tratamiento con TEC en pacientes esquizofrénicos (25-27).

RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

La acción de la 5-HT en el sistema nervioso central viene determinada por la activación de los diferentes receptores de membrana. Estudios publicados por nuestro grupo han demostrado una disminución significativa de los lugares de recaptación de 5-HT marcados con [3H] imipramina o con [3H] paroxetina (B_{max}), de la velocidad máxima (V_{max}) de transporte de 5-HT, así como una modificación de los receptores postsinápticos 5-HT_{2A} en cerebro o en plaqueta de pacientes depresivos y de pacientes suicidas con sintomatología depresiva previa a su muerte (28-30). Las similitudes observadas entre la plaqueta y la neurona serotoninérgica, ambas originadas en la placa neural, ha permitido disponer de una herramienta fiable y fácilmente accesible para investigar el sistema serotoninérgico a nivel de sistema nervioso central (31).

La plaqueta constituye el principal lugar de almacenamiento de serotonina en la periferia, y posee lugares de recaptación de 5-HT, así como receptores postsinápticos 5-HT_{2A}.

Receptor 5-HT₁

Respecto al receptor 5-HT₁, los estudios realizados tras la administración de pindolol, con acción antagonista de los receptores β -adrenérgicos y del receptor 5-HT_{1A}, muestran una disminución de la respuesta de la PRL al TEC (32), o bien ausencia de respuesta (33).

Partiendo de la hipótesis de la influencia de la estimulación adrenérgica sobre la liberación de 5-HT, Mongeau et al (34) comprobaron si la administración de un antagonista α_2 (idazoxan o mianserina) o de varias sesiones de TEC producía una modulación de la neurotransmisión serotoninérgica en hipocampo de ratas mediante la modificación de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}, observándose que ninguno de estos tratamientos alteraba la sensibilidad de los autoreceptores 5-HT_{1B}, mientras que los antagonistas α_2 tampoco modificaban la sensibilidad del receptor postsináptico 5-HT_{1A}.

Estudios realizados por Blier y Bouchard (35) en animal de experimentación sobre las alteraciones serotoninérgicas producidas tras varias sesiones de TEC demostraron que el TEC atenúa la hipotermia producida por la administración del agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT, mientras que no modificaba la actividad reguladora de la temperatura corporal producida por las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal ni la sensibilidad de sus autoreceptores 5-HT_{1A}.

Lugar de recaptación

La administración de TEC en animal de experimentación ocasiona un aumento de los lugares de recaptación de 5-HT marcados con [3H]paroxetina en córtex frontal pero no en hipocampo (36), mientras que la administración de imipramina no parece modificar el número de transportadores de 5-HT en ninguna de las dos regiones cerebrales.

En otro estudio realizado por Langer et al (37) en plaqueta de 12 pacientes con depresión endógena antes y después de la administración de seis sesiones de TEC, se demostró que aunque el número de lugares de recaptación de 5-HT marcados con [3H]imipramina aumentaba tras el TEC, este número seguía siendo significativamente inferior que el observado en el grupo control. Sólo al cabo de 12 a 18 meses tras TEC y únicamente si los pacientes permanecían eutímicos se observaba que el número de lugares de unión de [3H]imipramina en plaquetas de pacientes depresivos era igual en ambos grupos. Estos resultados concuerdan con los publicados por otros autores (38), en los que únicamente se observa una «normalización» de la B_{max} tras la remisión clínica completa y no parcial de la sintomatología depresiva. Los re-

sultados de ambos estudios corroboran que la mejoría clínica precede a los cambios en el número de receptores presinápticos.

En otro estudio se determinó en seis pacientes depresivos la velocidad máxima de recaptación (V_{max}) de 5-HT en plaqueta antes y después de una única sesión de TEC (39). Los pacientes depresivos mostraban en situación basal una V_{max} significativamente inferior que el grupo control, mientras que tras el tratamiento con TEC la V_{max} no difería significativamente entre los pacientes depresivos y el grupo control, sugiriéndose que el TEC podría facilitar la capacidad de transporte de 5-HT por las plaquetas. Hay que destacar que en este estudio los cambios a nivel celular fueron más rápidos que en el estudio de Langer et al (37) comentado anteriormente. En este mismo estudio se observó además una correlación negativa, aunque no significativa, entre la disminución de la puntuación del Hamilton para la depresión y el aumento de V_{max} .

En un estudio realizado por Marazziti et al (40) se determinaron algunos parámetros de la recaptación de 5-HT a nivel plaquetar en pacientes bipolares en fase depresiva, antes y después de la primera sesión de TEC. Los resultados mostraron la presencia de cambios significativos en el número de proteínas transportadoras de 5-HT a los tres días del primer TEC, con un incremento de la V_{max} de recaptación de 5-HT. Al igual que en la mayoría de los estudios, este efecto precedía a la mejoría clínica.

Brusov et al (41) evaluaron la V_{max} de [3H]serotonina y la B_{max} de [3H]imipramina en plaquetas de 25 pacientes con depresión endógena antes y después de recibir TEC. Observaron una marcada disminución de la V_{max} antes del TEC, especialmente en los pacientes que posteriormente no respondieron al tratamiento, y un aumento significativo de la V_{max} y de la B_{max} tras el TEC en el grupo de pacientes respondedores, pero no en los no respondedores.

Receptor 5-HT₂

En diversos estudios realizados con pacientes depresivos sin tratamiento farmacológico, en los que previamente al TEC se administró un fármaco con actividad antagonista selectivo del receptor 5-HT₂, como la ketanserina (42) o la ritanserina (43), no se observó el bloqueo del incremento de PRL ocasionado por las sesiones de TEC. Por el contrario, la administración de metisergida, antagonista no selectivo del receptor 5-HT₁ y 5-HT₂, bloquea la liberación de PRL tras TEC (44, 45). Estos resultados, en los que se evidencia la diferencia existente entre el bloqueo selectivo del receptor 5-HT₂ y el bloqueo de varios subtipos de receptores, apuntan a que el receptor 5-HT₁ es el responsable de mediar la respuesta neuroendocrina de la prolactina o, por el contrario, es necesario el bloqueo conjunto de los dos receptores para prevenir dicha respuesta tras el TEC.

En un estudio realizado por Stain-Malmgren et al (46) se observó un aumento significativo del número de re-

ceptores 5-HT₂ en plaquetas de 12 pacientes depresivos resistentes a tratamiento farmacológico. En este estudio no se observaron diferencias en la B_{max} de unión de la [3H]paroxetina antes y después del TEC, ni tampoco una correlación entre el aumento de densidad de los receptores 5-HT₂ y la mejoría de la clínica.

En otro estudio, Green et al (47) observaron un incremento del 35% en el número de receptores 5-HT₂ en el córtex frontal de ratas tras la administración de 10 sesiones de TEC, mientras que la administración simultánea de pentilinetetrazol, p-clorofenilalanina o α -metil p-tirosina eliminaba el incremento de los receptores 5-HT₂. Estos resultados coinciden con los publicados por otros autores (48), observándose además que la administración de fármacos antidepresivos ocasiona una disminución del número de receptores 5-HT₂.

Se ha comprobado que las alteraciones bioquímicas observadas inicialmente tras la administración de un fármaco antidepresivo no se correlacionan con el tiempo de latencia necesario para obtener el efecto terapéutico, probablemente por el papel regulador ejercido por los distintos receptores serotoninérgicos. Así Goodwin et al (49) sugieren que el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos incluye cambios adaptativos en los receptores presinápticos cerebrales, y se ha observado una disminución de la sensibilidad de los receptores postsinápticos 5-HT₂ en cerebro de ratas tras la administración crónica de fármacos antidepresivos (50). Partiendo de esta hipótesis, Shoups et al (51) examinaron el efecto de la terapia electroconvulsiva a nivel de los receptores presinápticos serotoninérgicos mediante la determinación de la liberación de 5-HT provocada por la estimulación eléctrica en cortes de hipotálamo de conejo, previamente marcados con [3H]serotonina, y la modulación de esta liberación realizada por un agonista (serotonina exógena) y un antagonista (metitepina) del receptor presináptico. Observaron que la captación hipotalámica de [3H]serotonina era similar en los animales control que en los que se había administrado TEC. Por otra parte, en situación basal la administración de 5-HT exógena ocasionó un descenso de la liberación de [3H]serotonina inducida por la estimulación eléctrica, mientras que la metitepina provocó un aumento de dicha liberación. Tras el TEC, la administración de 5-HT exógena inhibió en mayor medida la liberación de [3H]serotonina, mientras que la metitepina perdió su efecto facilitador de la liberación. Más recientemente y siguiendo esta misma línea de investigación, estudios electrofisiológicos efectuados por Ishihara et al (52) han demostrado la existencia de una sensibilización de los receptores 5-HT_{1A} localizados en la neurona postsináptica tras sesiones repetidas de TEC, mientras que los localizados a nivel presináptico (autoreceptores) no sufren ninguna modificación. Estos resultados sugieren que la disminución del número de receptores postsinápticos observada tras el tratamiento antidepresivo podría estar relacionada con modificaciones de los autoreceptores serotoninérgicos presinápticos, en el sentido que una disminución de dichos autorreceptores podría ocasionar un aumento de la liberación de se-

rotonina desde la terminal nerviosa, y que este aumento de neurotransmisor en la hendidura sináptica podría ocasionar una disminución compensatoria de la densidad de los receptores 5-HT₂ postsinápticos.

En un reciente estudio, Plein y Berk (53) comprobaron la existencia de una disminución de la sensibilidad del receptor 5-HT_{2A} a nivel plaquetar en una muestra de pacientes deprimidos tratados con TEC. Dado que este descenso se correlacionaba también con la mejoría de la sintomatología depresiva, estos cambios podrían reflejar el mecanismo de acción del TEC en la depresión, mientras que el aumento de la sensibilidad de los receptores 5-HT_{2A} plaquetares, documentado previamente en la depresión, constituiría un marcador de estado más que de rasgo.

Receptor 5-HT₃

Se ha observado tras TEC un aumento de la sensibilidad de los receptores 5-HT₃ localizados en el hipocampo, hecho que provocaría a su vez un aumento de la liberación de otros neurotransmisores como el glutamato o el ácido γ -aminobutírico. Este último fenómeno podría explicar la eficacia del TEC en pacientes depresivos refractarios a tratamiento farmacológico (52). En otro estudio a doble ciego realizado por Yatham et al (54), se administró ondansetrón (antagonista selectivo 5-HT₃) por vía intramuscular a 16 pacientes depresivos previamente a TEC, no observándose ningún bloqueo de la liberación de prolactina estimulada por el TEC. Estos resultados sugieren que el receptor 5-HT₃ no participa en esta respuesta neuroendocrina.

SEGUNDOS MENSAJEROS ASOCIADOS A RECEPTORES DE 5-HT

Aunque escasos, también se han llevado a cabo estudios sobre los sistemas de segundo mensajero intracelular. En esta línea Newman y Lerer (55) observaron una disminución compensatoria (*downregulation*) de los receptores 5-HT_{1A} en hipocampo de ratas tras una serie de electroshocks, evidenciada por una menor sensibilidad del sistema de la adenilato ciclasa, segundo mensajero asociado a estos receptores.

Por otra parte, el inositol trifosfato, segundo mensajero de los receptores 5-HT₂, no se modificó tras la administración de varias sesiones de TEC a animales de experimentación (56). En otro estudio más reciente, Pandey et al (57) observaron, por el contrario, que la administración de TEC a ratas incrementaba la densidad de receptores 5-HT₂ en corteza cerebral y que este aumento compensatorio (*upregulation*) se asociaba a una mayor síntesis del segundo mensajero inositol trifosfato (IP₃). Moorman et al (58) investigaron en cerebro de ratas la consecuencia de la administración de varias sesiones de TEC sobre el receptor 5-HT₂ mediante la determinación de dos efectos mediados por este receptor, las sacudidas

cefálicas y la expresión del c-fos. Tras la administración del TEC se observó un aumento del número de sacudidas sin modificación de la expresión del c-fos en ninguna de las regiones cerebrales estudiadas, posiblemente debido a la incapacidad del TEC de modificar el metabolismo del sistema del fosfatidil inositol acoplado a la expresión del c-fos mediada por el receptor 5-HT₂.

CONCLUSIONES

A pesar de los numerosos estudios que se efectúan desde hace años para identificar el mecanismo neurobiológico subyacente a la eficacia del TEC en la enfermedad psiquiátrica, los datos de que disponemos son todavía muy preliminares. Es evidente, sin embargo, que un mejor conocimiento del mecanismo de acción del TEC podría ayudar a identificar más claramente las causas biológicas de estas enfermedades. Por otra parte, la determinación del sistema neurotransmisor que interviene en mayor medida en la respuesta terapéutica del TEC ayudaría a una mejor selección del tratamiento farmacológico.

Por lo que respecta al sistema serotoninérgico, éste parece jugar un papel importante en la acción del TEC a través de un aumento de su actividad y de modificaciones específicas en la sensibilidad y número de sus receptores. De entre todos los receptores serotoninérgicos, los más implicados en la acción terapéutica del TEC son los subtipos 5-HT₁ y 5-HT₂. Sin embargo, es posible que futuras aproximaciones a las modificaciones del sistema serotoninérgico producidas por el TEC se centren en los mecanismos de señal intracelular asociados a la activación de los distintos receptores, sobre los que en este momento se constata una escasez importante de estudios.

Por último, es necesario integrar los resultados obtenidos respecto a una alteración del sistema serotoninérgico en el TEC con los correspondientes a otros sistemas neurotransmisores, ya que existen numerosas evidencias de que las enfermedades psiquiátricas son fruto de una interrelación entre los diversos sistemas neurotransmisores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojo JE, Morales L, Miró E. Indicaciones y eficacia de la TEC. En: Rojo JE, Vallejo J, eds. Terapia Electroconvulsiva. Barcelona: Masson-Salvat; 1994. p. 143-65.
2. King BH, Liston EH. Proposals for the mechanism of action of convulsive therapy: a synthesis. *Biol Psychiatry* 1990;27:76-94.
3. Mann JJ. Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *J ECT* 1998;14:172-80.
4. Newman ME, Gur E, Shapira B, Lerer B. Neurochemical mechanisms of action of ECS: evidence from in vivo studies. *J ECT* 1998;14:153-71.
5. Arranz B, San L, Rosel P, Callado LF, Meana JJ. La neurotransmisión monoaminérgica en el suicidio

- (I). El sistema serotoninérgico. *Psiquiatr Biol* 1997; 4:205-12.
6. Evans JP, Grahame-Smith DG, Green AR, Tordoff AF. Electroconvulsive shock increases the behavioural responses of rats to brain 5-hydroxytryptamine accumulation and central nervous system stimulant drugs. *Br J Pharmacol* 1976;56:1.
 7. Essman WB. Effect of electroconvulsive shock on serotonin activity. *Ann NY Acad Sci* 1986;462:99-104.
 8. Linnoila M, Miller TL, Bartko J, Potter WZ. Five antidepressant treatments in depressed patients. Effects on urinary serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid output. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:688-92.
 9. Rudorfer MV, Risby ED, Osman OT, Gold PW, Potter WZ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and monoamine transmitter activity in depression: a pilot study of central and peripheral effects of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1991;29:253-64.
 10. Harnryd C, Bjerkenstedt L, Grimm VE, Sedvall G. Reduction of MOPEG levels in cerebrospinal fluid of psychotic women after electroconvulsive treatment. *Psychopharmacology* 1979;64:131-4.
 11. Cooper SJ, Leahey W, Green DE, King DJ. The effect of electroconvulsive therapy on CSF amine metabolites in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1988; 152:59-63.
 12. Hofmann P, Loimer N, Chaudhry HR, Pfersmann D, Schmid R, Wieselmann G. 5-Hydroxy-indolacetic acid (5-HIAA) serum levels in depressive patients and ECT. *J Psychiat Res* 1996;30:209-16.
 13. Mokhtar AS, Morgan CJ, Bradley DM, Badawy AA. No early effects of electroconvulsive therapy on tryptophan metabolism and disposition in endogenous depression. *Biol Psychiatry* 1997;42:201-5.
 14. Cassidy F, Murray E, Weiner R, Carroll J. Lack of relapse with tryptophan depletion following successful treatment with ECT. *Am J Psychiatry* 1997;154: 1151-2.
 15. Anderson DN, Wilkinson AM, Abou-Saleh MT, Blair JA. Recovery from depression after electroconvulsive therapy is accompanied by evidence of increased tetrahydrobiopterin-dependent hydroxylation. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:10-3.
 16. Hashimoto R, Ozaki N, Ohta T, Kashara Y, Kaneda N, Nagatsu T. The plasma tetrahydrobiopterin levels in patients with affective disorders. *Biol Psychiatry* 1990;28:526-8.
 17. Mann JJ, Malone KM, Diehl DJ, Perel J, Cooper TB, Mintun MA. Demonstration in vivo of reduced serotonin responsivity in the brain of untreated depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:174-82.
 18. Mann JJ, Anjilvel S, Campbell CE, Cooper T, Malone KM. ECT and altered serotonergic responsivity. *Biol Psychiatry* 1997;42:283.
 9. Juckel G, Mendlin A, Jacobs BL. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:391-8.
 20. Salgado P, Serrallonga P. Mecanismos de acción de la TEC. En: Rojo JE, Vallejo J, eds. *Terapia Electroconvulsiva*. Barcelona: Masson-Salvat, 1994. p. 25-44.
 21. Golan D, Aharoni A, Halbreich U. Prolactin response to electroconvulsive shock in anesthetized rats. *J Psychiatry Res* 1993;27:235-40.
 22. Shapira B, Lerer B, Kindler S, Lichtenberg P, Gropp C, Cooper T, Calev A. Enhanced serotonergic responsivity following electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Br J Psychiatry* 1992;160: 223-9.
 23. Lykouras L, Markianos M, Augoustides A, Papakostas Y, Stefanis C. Evaluation of TSH and prolactin responses to TRH as predictors of the therapeutic effect of ECT in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3:81-2.
 24. Malone KM, Thase ME, Mieczkowski T, Myer JE, Stull SD, Cooper TB, Mann JJ. Fenfluramine challenge test as a predictor of outcome in major depression. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:155-61.
 25. Uesugi H, Toyoda J, Iio M. Positron emission tomography and plasma biochemistry findings in schizophrenic patients before and after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49:131-5.
 26. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, Lykouras L, Stefanis C. Thyrotropin and prolactin responses to ECT in schizophrenia and depression. *Psychiatry Res* 1991;37:5-10.
 27. Nerozzi D, Graziosi S, Melia E, Aceti F, Magnani A, Fiume S, Fraioli F, Frajese G. Mechanism of action of ECT in major depressive disorders: a neuroendocrine interpretation. *Psychiatry Res* 1987;20:207-13.
 28. Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcusson J. Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} and 5-HT₂ receptors in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1994;35:457-63.
 29. Rosel P, Arranz B, Vallejo J, Oros M, Crespo JM, Menchon JM, Navarro MA. Variations in [3H]imipramine and 5-HT_{2A} but not [3H]paroxetine binding sites in suicide brains. *Psychiatry Res* 1998;82:161-70.
 30. Rosel P, Arranz B, Vallejo J, Álvarez P, Menchon JM, Palencia T, Navarro MA. Altered [3H]imipramine and 5-HT_{2A} but not [3H]paroxetine binding sites in platelets from depressed patients. *J Affect Dis* 1999; 52:225-33.
 31. Stahl SM. The human platelets. A diagnostic and research tool for the study of biogenic amines in psychiatric and neurological disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:509-16.
 32. Zis AP, Goumeniouk AD, Clark CM, Remick RA, Adams SA. ECT induced PRL release: a 5-HT_{1A} mediated event? *Biol Psychiatry* 1992;31:415-8.
 33. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, Stefanis N, Lykouras L, Stefanis C. Prolactin and thyrotropin responses to ECT after pindolol administration: a placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3:75-9.
 34. Mongeau R, de Montigny C, Blier P. Effects of long-term alpha-2 adrenergic antagonists and electroconvulsive treatments on the alpha-2 adrenoceptors

- modulating serotonin neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:1152-9.
35. Blier P, Bouchard C. Effect of repeated electroconvulsive shocks on serotonergic neurons. *Eur J Pharmacol* 1992;211:365-73.
 36. Hayakawa H, Okamoto Y, Shimizu M, Nishida A, Motohashi N, Yamawaki S. Single or repeated treatment with electroconvulsive shock increases number of serotonin uptake binding sites in the frontal cortex. *Neuropsychobiology* 1995;31:1-5.
 37. Langer SZ, Sechter D, Loo H, Raisman Z, Zarifian E. Electroconvulsive shock therapy and maximum binding of platelet tritiated imipramine binding in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:949-53.
 38. Mai M, Mastronardi P, Cerreta A, Romano M, Mazzarella B, Kemali D. Changes in platelet [³H]imipramine binding in depressed patients receiving electroconvulsive treatment. *Biol Psychiatry* 1988;24:469-72.
 39. Rausch JL, Rich CL, Risch SC. Platelet serotonin transport after a single ECT. *Psychopharmacology* 1988;95:139-41.
 40. Marazziti D, Lenzi A, Raffaelli S, Falcone ME, Aglietti M, Cassano GB. A single electroconvulsive treatment affects platelet serotonin uptake in bipolar I patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3:33-6.
 41. Brusov OS, Dikaia VI, Gubergrits IM, Piatnitskii AN, Zlobina GP, Faktor MI. The thrombocytic serotonergic markers of the efficacy of electroconvulsive therapy in endogenous depressions. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1995;95:54-7.
 42. Zis AP, Maznji HK, Remick RA, Grant BEK, Clark CM. Effect of the 5-HT₂ antagonist ketanserin on the ECT-induced prolactin release. *Biol Psychiatry* 1989;26:102-6.
 43. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, Stefanis C. Ritanserin, a 5-HT₂ receptor antagonist, does not modify ECT-induced prolactin release. *Psychopharmacology* 1990;100:206-8.
 44. Zis AP, Remick RA, Clark CM, Grant BEK, Brown GM. Blockade of the post-ictal prolactin surge by methysergide. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:385-7.
 45. Papakostas Y, Markianos M, Stefanis C. Methysergide reduces the prolactin response to ECT. *Biol Psychiatry* 1988;24:465-8.
 46. Stain-Malmgren R, Tham A, Aberg-Wistedt A. Increased platelet 5-HT₂ receptor binding after electroconvulsive therapy in depression. *J ECT* 1998;14:15-24.
 47. Green AR, Johnson P, Nimgaonkar VL. Increased 5-HT₂ receptor number in brain as a probable explanation for the enhanced 5-hydroxytryptamine-mediated behaviour following repeated electroconvulsive shock administration to rats. *Br J Pharmacol* 1983;80:173-7.
 48. Kellar KJ, Cascio CS, Butler JA, Kurtzke RN. Differential effects of electroconvulsive shock and antidepressant drugs on serotonin-2 receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1981;69:515-8.
 49. Goodwin GM, de Souza RJ, Green AR. Presynaptic serotonin receptor-mediated response in mice attenuated by antidepressant drugs and ECS. *Nature* 1985;317:531-3.
 50. Sugrue ME. Chronic antidepressant therapy and associated changes in central monoaminergic receptor functioning. *Pharmacol Ther* 1983;21:1-33.
 51. Schoups AA, Beeckman N, Lauwers MC, de Potter WP. Evaluation of the role of pre- and postsynaptic serotonergic receptors in electroconvulsive shock therapy. *Biol Psychiatry* 1988;23:807-17.
 52. Ishihara K, Sasa M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depression. *Jpn J Pharmacol* 1999;80:185-9.
 53. Plein H, Berk M. Changes in the platelet intracellular calcium response to serotonin in patients with major depression treated with electroconvulsive therapy: state or trait marker status. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:93-8.
 54. Yatham LN, Zis AP, Lam RW, Srisurapanont M, McGarvey K, Agbayewa O. Role of serotonin₃ receptors in prolactin release induced by electroconvulsive therapy: A study with ondansetron. *Psychiatry Res* 1996;60:33-9.
 55. Newman ME, Lerer B. Chronic electroconvulsive shock and desipramine reduce the degree of inhibition by 5-HT and carbachol of forskolin-stimulated adenylate cyclase in rat hippocampal membranes. *Eur J Pharmacol* 1988;148:257-60.
 56. Newman ME, Miskin I, Lerer B. Effects of single and repeated electroconvulsive shock administration on inositol phosphate in rat brain slices. *J Neurochem* 1987;49:19-23.
 57. Pandey GN, Pandey SC, Isaac L, Davies JM. Effect of electroconvulsive shock on 5-HT₂ and alpha 1-adrenoreceptors and phosphoinositide signalling system in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1992;226:303-10.
 58. Moorman JM, Grahame-Smith DG, Smith SE, Leslie RA. Chronic electroconvulsive shock enhances 5-HT₂ receptor-mediated head shakes but not brain c-fos induction. *Neuropharmacology* 1996;35:303-13.

Correspondencia:
Luis San
Benito Menni, CASM
Dr. Antoni Pujadas, 38
08830 Sant Boi de Llobregat (Barcelona)
E-mail: lsanm@intersep.org