

Introducción

Catedrático de Psiquiatría. Hospital Clínico San Carlos

Las relaciones entre la noradrenalina la dopamina y la depresión han pasado avatares que se asemejan a los de las relaciones sentimentales humanas. Han pasado de la afinidad más clara al rechazo más visceral, y todo ello sin motivos racionales aparentes. Al comenzar los años setenta del siglo pasado, todas las evidencias empujaban a los psiquiatras, encabezados por Schildkraut, a creer que la depresión se entendía como un déficit de noradrenalina cerebral: los fármacos potenciadores de la noradrenalina constituirían la cura de la depresión. Las investigaciones relacionadas con la noradrenalina, con el metoxi-hidroxi-phenil-glicol (MHPG), con el locus ceruleus, con los receptores alfa y beta adrenérgicos, etc., llenaron páginas de libros y revistas científicas. Los fármacos tricíclicos tenían una actividad noradrenérgica potente, junto a su acción serotoninérgica en muchos casos, y ejercían un potente efecto antidepresivo. La serotonina también entraba en el juego con méritos propios, y la investigación sobre disfunciones de la actividad serotoninérgica era también abundante. Y la dopamina, finalmente, también tenía su lugar y su papel en este amistoso grupo. Para Kielzhold, cada monoamina tenía su dominio sintomático, y el de la dopamina era el de la iniciativa y la hedonia. Dopamina era quizás la más atractiva, aunque también la más peligrosa: podía volverse incontrolable.

Pero la década de los ochenta no fue buena para la relación entre la depresión y la noradrenalina. La fascinación comenzó a declinar y el idilio se fue desmoronando. De la mano de los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina surgidos en aquellos años, la serotonina captó toda la atención y todo el protagonismo. Su brillo y encanto subyugó a la depresión, llegando incluso a convencer a todos de que la noradrenalina no sólo no era amistosa, sino que además era una compañera incómoda en el camino hacia la liberación de la depresión. Todos los defectos de la noradrenalina salieron a la luz: nerviosismo, hipertensión, insomnio, etc., al tiempo que se olvidaron todas sus virtudes. Las publicaciones científicas sobre índices noradrenérgicos (MHPG, receptores adrenérgicos, etc.) declinaron espectacularmente durante esta década. Un antidepresivo moderno y específico debía presumir de pureza serotoninérgica y ausencia de contaminación noradrenérgica. De manera injusta, la actividad noradrenérgica corrió la misma suerte que la acti-

vidad anticolinérgica de los fármacos antidepresivos tricíclicos, y en el mismo paquete de acciones molestas e indeseables fueron apartadas tanto la acetil-colina como la noradrenalina.

Desplazar a la dopamina fue más fácil aún. Corrían tiempos de seguridad y no de aventuras por aquella década. Los años anteriores trajeron un aluvión de problemas de adicción para la sociedad y cualquier sustancia relacionada con una posible dependencia comenzó a ser demonizada. La seguridad del paciente, íntimamente unida a los temores del médico, prevaleció sobre todo lo demás y la dopamina no tuvo más remedio que permanecer escondida durante casi dos décadas para evitar su ajusticiamiento.

No hay mal que cien años dure, afortunadamente, y las relaciones volvieron a recomponerse a mediados de los años noventa, al menos para la noradrenalina. EL tiempo, y en este caso también la experiencia clínica, ponen las cosas en su sitio. Los ISRS se mostraban como unos magníficos fármacos que habían reducido notablemente el sufrimiento de los pacientes depresivos que antes ni siquiera recibían tratamiento, y todo ello con una tolerancia y con una seguridad impensables años atrás. Pero eso no era todo. Para la exigencia cada vez mayor tanto de los pacientes como de los médicos los ISRS resolvían insuficientemente los síntomas de la depresión. Los síntomas residuales relacionados con la motivación, la energía y la iniciativa dejaban a los pacientes lejos de la remisión. Los ojos se volvieron de nuevo hacia la noradrenalina en el destierro, las investigaciones sobre ella volvieron a proliferar y pronto la importancia de la actividad noradrenérgica en el tratamiento de la depresión fue de nuevo reconocida. Lo cierto es que si su injusto destierro no tuvo explicación racional, visto desde la perspectiva actual, su entusiasta re-entronización pudo haber sido también un poco desmedida.

Y por ello mismo la insatisfacción tras las nuevas expectativas de los fármacos con acción noradrenérgica llegó pronto. Los efectos sobre la iniciativa y la apatía no eran tan notorios como se esperaban y en no pocos casos aparecían con dosis altas de los fármacos. En algunos de estos fármacos, las dosis altas conllevaban además una acción prodopaminérgica. Todo ello hizo volver la mirada de nuevo, con el

comienzo del nuevo siglo, a la dopamina. Con sus riesgos controlados y su libertad vigilada, la dopamina podría aportar un beneficio a los pacientes depresivos que bien merecía la pena un mayor esfuerzo investigador.

Hoy los datos son más consistentes y las actitudes más sosegadas que hace dos décadas. Se sabe que tanto la noradrenalina como la serotonina desempeñan un papel importante en el tratamiento antidepresivo. La potenciación de ambas constituye el inicio de un proceso neurobiológico común que lleva hasta el núcleo celular donde se operan los verdaderos cambios antidepresivos. El papel de la dopamina ha sido menos estudiado, pero está indudablemente ligado al origen de ciertos síntomas psicomotores de la depresión que frenan la capacidad de recuperación funcional y social de los pacientes. También se sabe que el síndrome depresivo tiene distintas formas y probablemente también distintas dimensiones sintomáticas. Y que la dimensión apática-des-

motivada se relaciona preferentemente con la actividad noradrenérgica y con la dopaminérgica. Es posible por ello que las diferentes formas clínicas se asocien a una respuesta diferenciada a los distintos tipos de fármacos antidepresivos. Todavía hoy no estamos en disposición de precisar más sobre este punto, pero los estudios en marcha van en esta dirección.

Los artículos incluidos en este número monográfico muestran las evidencias que justifican el lugar del bupropión, un fármaco de perfil noradrenergico y dopaminérgico en el tratamiento de la depresión. Los autores son expertos en el desarrollo clínico de este fármaco y ordenan los datos de manera que el lector adquiriera una visión ampliada y certera de las ventajas e inconvenientes del bupropión. Tras muchos años de espera por un fármaco de estas características en nuestro país, estas revisiones pueden ser de mucha utilidad para conocer en detalle sus propiedades.