

Alteraciones de los receptores serotoninérgicos en la depresión: evidencias y limitaciones

GÓMEZ, E.; CATALÁN, R.; NAVINÉS, R. y GASTÓ, C.

Instituto de Psiquiatría y Psicología Clínica. Hospital Clínico. Barcelona.

Serotonin receptor changes in depression: evidences and limitations

Resumen

La serotonina y el estado de los receptores serotoninérgicos cerebrales se han relacionado con la fisiopatología de la depresión. En este artículo se revisan los trabajos de investigación que intentan apoyar la hipótesis de que en depresión se producen alteraciones adaptativas en la densidad y funcionalismo de los receptores serotoninérgicos. Estos estudios están basados principalmente en pruebas de fijación de radioligandos, estudios en plaquetas, y pruebas neuroendocrinas. Con respecto a los receptores 5-HT_{2A}, diversos investigadores encuentran un incremento en la densidad de los lugares de unión de radioligandos a estos receptores tanto en tejido cerebral postmortem de víctimas de suicidio como en plaquetas de pacientes depresivos. Aunque la disminución de la respuesta hormonal a fenfluramina encontrada por diversos autores sugiere un decremento de la capacidad funcional de estos receptores, otras pruebas en plaquetas basadas en respuestas fisiológicas tras la estimulación de estos receptores encuentran resultados contradictorios. Con respecto a los receptores 5-HT_{1A}, los estudios neuroendocrinos con agonistas de estos receptores también sugieren una desensibilización de los receptores 5-HT_{1A} pre y postsinápticos. Hasta la fecha, los resultados de los estudios de fijación de radioligandos a receptores 5-HT_{1A} del tejido cerebral en víctimas de suicidio no han encontrado resultados consistentes. En conjunto estos estudios apoyan la hipótesis de la existencia de alteraciones adaptativas de los receptores serotoninérgicos en la depresión. No obstante, el papel que estas modificaciones tienen en la etiopatogenia de la depresión aún se desconoce.

Palabras clave: Serotonina. Receptores 5-HT_{1A}. Receptores 5-HT_{2A}. Depresión. Plaquetas. Pruebas serotoninérgicas.

Summary

Serotonin and serotonin receptors might be involved in the pathophysiology of depression. In the following, research data supporting the general hypothesis of adaptatives changes in density and functioning of serotonergic receptors in depression are review. Binding assays, platelet and neuroendocrine studies supports this theory. The density of 5-HT_{2A} binding sites in postmortem brain tissue of depressed patients and suicide victims, as well as in platelets of drug-free depressed patients has been found to be increased by several authors. The reduce hormonal response to fenfluramine challenge test in depression appears to indicate a sub-normal functioning of 5-HT_{2A} receptors, however studies evaluating physiologic platelet 5-HT_{2A} receptor-mediated responses have produced conflicting results. On the other hand, neuroendocrine challenges tests with 5-HT_{1A} agonists suggest that presynaptic and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors may be also desensitized in depression. To date, postmortem receptor 5-HT_{1A} studies in suicide victims have not yielded consistent. Taken together, these findings provide support for hypotheses of amine receptor abnormalities in depression, and indicate the need for expanded studies of amine receptor density and function in depression. Nevertheless, the role of these changes in the pathophysiology of depression has not been proved.

Key words: Serotonin. 5-HT_{1A} receptors. 5-HT_{2A} receptors. Depression. Platelet. Serotonergic markers.

En la etiopatogenia de los trastornos afectivos se han implicado factores tanto biológicos (genéticos, bioquímicos, neuroendocrinos) como psicosociales (sucesos vitales, indefensión aprendida, factores cognitivo-conductuales) (1). Entre los factores biológicos, las hipótesis bioquímicas sobre las alteraciones en diversos neuro-

transmisores monoaminérgicos, principalmente serotonina (5-hydroxytryptamina, 5HT) y noradrenalina (NA) han sido apoyadas por diversas investigaciones (2-5).

En los últimos años, las investigaciones se han focalizado no sólo en los neurotransmisores, sino también en el estado de sus receptores. Así, numerosas observacio-

TABLA I Alteraciones de la función serotoninérgica en trastornos afectivos que han sido replicados en estudios independientes

- Disminución del triptófano plasmático.
- Disminución del 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Disminución de la recaptación de serotonina plaquetaria.
- Disminución de la fijación de imipramina-H3 en córtex frontal, hipocampo y plaquetas.
- Aumento de la fijación de receptores 5-HT_{2A} en córtex cerebral de suicidas y en plaquetas de sujetos depresivos.
- Disminución de la respuesta de prolactina a triptófano intravenoso y a fenfluramina oral.
- Disminución de la respuesta hipotérmica a ipsapirona.
- Recaída depresiva tras depleción de triptófano en pacientes depresivos en tratamiento antidepressivo.

Modificado de Delgado et al. Handbook of affective disorders, 1992.

nes apoyan la noción de que tanto la serotonina y la noradrenalina como sus múltiples subtipos de receptores están relacionados no sólo con las bases biológicas de la depresión, sino también con el mecanismo de acción de los antidepressivos (4, 6). Sobre la base de dichas observaciones se han planteado diversas hipótesis que amplían y plantean nuevas perspectivas en el estudio de los trastornos afectivos.

HIPÓTESIS DE LA DEFICIENCIA SEROTONINÉRGICA

La primera teoría sobre las bases biológicas de la depresión en relación con los neurotransmisores surgió en 1969 e hipotetizaba que ésta era debida a una deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente serotonina y noradrenalina (7-9). Esta hipótesis surgió a partir de la constatación de que algunos agentes que depletaban dichos neurotransmisores, como la reserpina, podían inducir depresión. Además, fármacos como los antidepressivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) y otros antidepressivos, que según estudios previos de Axelrod et al, incrementaban dichos neurotransmisores en la unión sináptica (10), inducían una remisión de la clínica depresiva. Esta hipótesis fue apoyada durante años por investigaciones posteriores que demostraban que la neurotransmisión monoaminérgica se encontraba alterada en la depresión (5, 11) (tabla I). Así, en estudios en pacientes depresivos y sujetos suicidas se han encontrado diversos hallazgos tales como una reducción de la concentración de serotonina y su principal metabolito, el 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) en tejido cerebral (12), una disminución de la concentración de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (13), y una disminución de la concentración de triptófano (aminoácido precursor de la serotonina) en plasma (14). Hallazgos similares han sido encontrados en relación con la noradrenalina (15). En las últimas décadas, mediante técnicas más sofisticadas con radioligandos se ha encon-

trado una disminución del número de los lugares de unión a las moléculas de recaptación de serotonina en pacientes depresivos y suicidas sin tratamiento (16). Por otra parte, mediante pruebas neuroendocrinas también se han descrito alteraciones en la respuesta hormonal a fármacos serotoninérgicos en los pacientes depresivos (17). Estas alteraciones se han interpretado como reflejo de una disfunción del sistema serotoninérgico en estos pacientes.

Aunque simplista, la hipótesis de la deficiencia ha constituido durante años la base de los enfoques terapéuticos en el tratamiento de la depresión, y ha servido de estímulo para una investigación más específica en este campo. No obstante, esta hipótesis ha sido cuestionada por diversos motivos. Por una parte, por la ausencia de una eficacia inmediata de los tratamientos antidepressivos, que tardan varias semanas en producir su efecto, a pesar de que el incremento de la concentración de monoaminas en la hendidura sináptica se produce en horas (18). Por otra parte, estudios paralelos no han demostrado de forma consistente la deficiencia de serotonina, noradrenalina o sus metabolitos en el LCR, sangre u orina en pacientes depresivos, y lo asocian principalmente a conductas suicidas (12, 19, 20). Además, fármacos que potencian a las monoaminas (como la cocaína) no son antidepressivos, y otros que no potencian a las monoaminas, tales como el iprindol y la mianserina, sí que lo son (21). Debido a éstas y otras críticas planteadas, las investigaciones sobre la hipótesis monoaminérgica de la depresión se han desplazado desde el estudio del estado de los neurotransmisores al estudio sobre el estado de sus receptores.

HIPÓTESIS DE LOS CAMBIOS ADAPTATIVOS EN LOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS PRE Y POSTSINÁPTICOS Y EN LOS MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN

La clásica «hipótesis de la deficiencia» sobre la etiopatogenia de la depresión ha sido sustituida en los años posteriores por una teoría afín, «la hipótesis de los cambios adaptativos de los receptores». Esta nueva teoría, en consonancia con la hipótesis de la deficiencia, sugiere que en la depresión el agotamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos induciría una regulación compensatoria en el número y/o en la funcionalidad de sus receptores (22-24).

Las técnicas de investigación que se han utilizado para estudiar esta hipótesis se pueden clasificar en dos grupos (tabla II).

- Técnicas que evalúan densidad (B_{max}) y afinidad (K_d) de los receptores, que incluyen técnicas de fijación de radioligandos a receptores serotoninérgicos, tanto de tejido cerebral de sujetos postmortem, como de la superficie de plaquetas de sujetos afectos de depresión.

TABLA II Estudios clínicos sobre el estado de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en pacientes depresivosa) Estudios sobre el estado de los receptores 5-HT_{1A}

- Evaluación de la densidad y afinidad de los receptores 5-HT_{1A}
 - ◆ Pruebas de fijación
 - Pruebas de fijación de radioligandos a receptores 5-HT_{1A} en tejido postmortem de suicidas
 - no diferencias (Cheetham, 1990; Dillon, 1991; Arranz, 1994; Lowther, 1997).
 - ▼ densidad en córtex frontal (Matsubara, 1991).
 - ▼ densidad en tronco del encéfalo (Stockmeier, 1998).
- Evaluación del funcionalismo de los receptores 5-HT_{1A}
 - ◆ Pruebas neuroendocrinas
 - Pruebas neuroendocrinas con agonistas 5-HT_{1A} en depresivos
 - ▲ de la respuesta hormonal (Mobayed y Dinan, 1990; Lesch, 1990; Moeller, 1994).
 - no diferencias (Meltzer y Maes, 1994; Cowen, 1994).

b) Estudio sobre el estado de los receptores 5-HT_{2A}

- Evaluación de la densidad y afinidad de los receptores 5-HT_{2A}.
 - ◆ Pruebas de fijación
 - Pruebas de fijación con radioligandos a receptores 5-HT_{2A} del SNC en tejido postmortem de sujetos suicidas
 - ▼ densidad en córtex frontal (Stanley y Mann, 1983; Mann, 1986; Ferrier, 1986; Arora y Meltzer 1989; Yates 1990; Arango, 1990; 1992; Hrdina, 1993).
 - no diferencias (Owen 1983; Arranz 1994).
 - incremento (Cheetham 1988; Gross Isserof 1990).
 - Pruebas de fijación de radioligandos a receptores 5-HT_{2A} en plaquetas de depresivos
 - ▼ densidad en plaquetas (Arora y Meltzer, 1989; Biegon 1987, 1990; Pandey 1990; 1995; Hrdina 1995; Bakish, 1997; Serres, 2000).
 - no diferencias (Cowen 1987; McBride 1994).
 - Evaluación del funcionalismo de los receptores 5-HT_{2A}
 - ◆ Pruebas neuroendocrinas
 - Prueba neuroendocrina con fenfluramina
 - ▲ de la respuesta hormonal (Shapira, 1989; Mitchell, 1990; Siever, 1984; O'Keane, 1991, 1992; Lichtenberg, 1992; Flory, 1998).
 - no diferencias (Asnis, 1988; Weizman, 1988; Maes, 1991).
 - ◆ Pruebas funcionales en plaquetas
 - Prueba de agregación plaquetaria inducida por serotonina
 - ▲ de la respuesta a 5-HT (Healy 1985; Butler y Leonard, 1988; Mc Adams y Leonard, 1992).
 - no diferencias (Wood 1984; Mc Bride 1994, Gómez 1998).
 - Pruebas de cambio de forma plaquetaria inducida por 5-HT
 - ▼ de la respuesta a 5-HT (Brusov 1989).
 - Cuantificación del calcio intraplaquetario tras estimulación con 5-HT
 - ▼ de la respuesta a 5-HT (Kusumi 1991).
 - Cuantificación del inositol monofosfato tras estimulación con 5-HT
 - ▼ de la respuesta a 5-HT (Mikuni 1992).

- Técnicas que evalúan funcionalidad o sensibilidad de los receptores, que incluyen las pruebas neuroendocrinas y diversos estudios funcionales en plaquetas que incluyen técnicas de agregación, de cambio de forma plaquetaria, de cuantificación del incremento de calcio intraplaquetario, y de cuantificación de segundos mensajeros, todas ellas tras la estimulación plaquetaria con serotonina.

Las pruebas neuroendocrinas consisten en la medición en sangre del incremento de hormonas hipofisarias en respuesta a la administración oral o parenteral de un fármaco serotoninérgico. Dado que el sistema serotoninérgico ejerce una influencia en la regulación de estas hormonas por las proyecciones que envía al hipotálamo, se infiere que la intensidad de esta respuesta hormonal

proporciona un índice indirecto de la función serotoninérgica central (17, 25). Si los fármacos administrados para estimular la respuesta hormonal actúan sobre receptores específicos, reflejará la funcionalidad de los receptores a los que se une. Por ello, la medición de la respuesta hormonal a azapironas (que son agonistas 5-HT_{1A}) se utiliza como índice de la funcionalidad de los receptores 5-HT_{1A} (26). La respuesta a fenfluramina, como se explicará posteriormente, también se ha utilizado como índice de la funcionalidad de los receptores 5-HT_{2A}, aunque esta interpretación es más controvertida al no ser agonista específico de estos receptores (27).

Los estudios en plaquetas se basan en las similitudes que estas estructuras poseen con las neuronas serotoninérgicas (28-32). Una de éstas características comunes es

TABLA III Alteraciones descritas de los receptores serotoninérgicos en la depresión

Subtipo de receptor	Alteraciones en la depresión
Autorreceptores 5-HT _{1A}	Incremento de la densidad. Desensibilización o disminución de su funcionalismo.
Receptores 5-HT _{1A} postsinápticos	No diferencias en densidad en córtex frontal. Desensibilización o disminución de la capacidad funcionalidad.
Receptores 5-HT _{2A}	Incremento de la densidad (upregulation). Disminución o incremento de la capacidad funcional (controversias).

que las plaquetas presentan en su superficie receptores 5-HT_{2A} similares a los de las neuronas serotoninérgicas (33-35), y por lo tanto también utilizan el sistema fosfoinositol en el mecanismo de transducción (36). Se ha comprobado que la estimulación de los receptores 5-HT_{2A} por serotonina induce la agregación de las plaquetas (37-39) y un cambio de su forma (40). Algunos de los cambios intracelulares secundarios que median estas respuestas son el incremento del calcio intraplaquetario (41) y el incremento del fosfoinositol (42, 43). La medición de tales respuestas tras la estimulación de las plaquetas con serotonina son la base de las pruebas que intentan evaluar el funcionalismo de los receptores 5-HT_{2A}.

Los subtipos de receptores serotoninérgicos que más han sido investigados en relación con la depresión son los 5-HT_{1A} (pre y postsinápticos) y los 5-HT_{2A}. A pesar de los numerosos trabajos publicados, aún existen notables controversias entre los resultados de los distintos investigadores. Una de las probables causas de los resultados dispares es que la mayoría de estudios se basan en técnicas indirectas, dadas las dificultades inherentes de la investigación del SNC en sujetos vivos. Además, la regulación a la baja o al alza (downregulation/upregulation) de estos receptores se suele plantear generalmente como una disminución o aumento de la densidad, sin hacer especificar las modificaciones en la capacidad funcional (responsivity, sensitivity). A pesar de las controversias, en líneas generales diversas investigaciones sugieren que los pacientes afectos de depresión presentan alteraciones en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, o en sus mecanismos de transducción. Diversos autores han investigado esta hipótesis:

Evidencias que apoyan la existencia de alteraciones de los receptores 5-HT_{1A} en la depresión

Densidad y afinidad

Mediante pruebas de fijación a receptores 5-HT_{1A} en el córtex frontal de cerebro de sujetos que han cometido

suicidio la mayoría de estudios con alguna excepción (44), no encuentran diferencias en la densidad de estos receptores (45-48). Por otra parte, en un estudio de Stockmeier et al, en el que se evalúa la densidad de estos receptores a nivel de tronco encéfalo (donde se encuentran los receptores presinápticos 5-HT_{1A} del soma neuronal) encuentran un incremento en la fijación a receptores 5-HT_{1A} en víctimas de suicidio afectas de depresión mayor (49). Se puede concluir que en conjunto estos estudios no apoyan la existencia de diferencias relevantes en la densidad de los receptores 5-HT_{1A} en la corteza cerebral de sujetos afectos de depresión, aunque sugieren un incremento de los receptores presinápticos a nivel de los núcleos del rafe.

Capacidad funcional

Como se ha comentado, las pruebas neuroendocrinas con agonistas de receptores 5-HT_{1A} tales como la buspirona, ipsapirona o genipirona, se han utilizado como índice de la funcionalidad de estos receptores. Mediante estas técnicas con agonistas 5-HT_{1A} diversos equipos investigadores (50-52) aunque no todos (53, 54) han encontrado que tanto la respuesta hipotérmica, al parecer secundaria a su acción sobre los receptores presinápticos 5-HT_{1A} (54), como la respuesta neuroendocrina, secundaria a la estimulación de los postsinápticos 5-HT_{1A} del hipotálamo, se encuentra disminuida en pacientes con trastorno depresivo. Estos hallazgos sugieren que tanto los receptores serotoninérgicos presinápticos 5-HT_{1A} como los receptores postsinápticos parecen encontrarse desensibilizados o hipofuncionales en la depresión.

Evidencias que apoyan la existencia de alteraciones de los receptores 5-HT_{2A} en la depresión

Densidad y afinidad

Mediante técnicas de fijación de radioligandos a receptores 5-HT_{2A} en tejido cerebral de víctimas de suicidio la mayoría de estudios encuentran un incremento de la densidad de estos receptores en el córtex frontal (55-62) y una disminución en el hipocampo (63). Aunque este incremento de la densidad de los receptores 5-HT_{2A} en la depresión ha sido uno de los hallazgos más ampliamente replicado, persisten diversas controversias al respecto. Por una parte, no todos los investigadores encuentran diferencias (46, 64), e incluso algunos han descrito un incremento en la densidad de estos receptores (65, 66). Además, se ha planteado una asociación entre alteraciones serotoninérgicas y riesgo suicida. Y puesto que no todos los pacientes incluidos en los estudios previos padecían un trastorno depresivo identificado, es difícil dilucidar si estas alteraciones son atribuibles a la presencia de la depresión, a la vulnerabilidad en sí a la conducta suicida, o a los cambios pro-

vocados por el estrés asociado a esta conducta. En el estudio de Yates et al (59), destaca que el incremento de la densidad de los receptores 5-HT_{2A} en el córtex frontal, se encontró sólo en aquellos pacientes depresivos que no realizaban tratamiento, pero no en aquellos que se habían recuperado. Este estudio parece sugerir que la densidad de estos receptores disminuye al mejorar el cuadro clínico.

También mediante técnicas de fijación de radioligandos agonistas 5-HT_{2A} a la superficie plaquetaria, la mayoría de estudios (36, 67-73), aunque no todos (74, 75), encuentran un incremento de la densidad de los lugares de unión a estos receptores en sujetos afectos de depresión mayor o que han cometido una tentativa autolítica.

Capacidad funcional

Una de las técnicas que se ha propuesto para evaluar la capacidad funcional de los receptores 5-HT_{2A} ha sido la pruebas neuroendocrina con fenfluramina. La fenfluramina es un fármaco cuyo mecanismo de acción es la liberación de 5-HT al espacio sináptico y la inhibición de su recaptación. Inicialmente la respuesta hormonal a fenfluramina se utilizó como un índice de función global del sistema serotoninérgico, dado que se suponía que la serotonina liberada en la sinapsis tras su administración actuaba de forma no selectiva sobre todos los receptores serotoninérgicos. No obstante, estudios posteriores han demostrado que el pindolol, un bloqueante 5-HT_{1A}, no bloquea la respuesta neuroendocrina de la fenfluramina, pero en contraste el antagonista 5-HT_{2A} ritanserina sí que la bloquea. Estas observaciones sugirieron que la respuesta hormonal a fenfluramina se producía por la estimulación de los receptores de tipo 5-HT_{2A}, por lo que Stahl (1993) plantea que esta prueba puede utilizarse como índice de la funcionalidad de estos receptores (27). Los estudios en pacientes afectos de depresión mayor que utilizan esta prueba han encontrado, con alguna excepción (76-78), una disminución tanto en la respuesta hipertérmica como de la respuesta neuroendocrina (79-84). Esta disminución también se ha encontrado en pacientes afectos de trastorno depresivo tras la recuperación clínica (85). Estos estudios en conjunto sugieren una disminución de la sensibilidad de los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos. No obstante, esta disminución en la respuesta hormonal podría ser interpretada también como secundaria al déficit de disponibilidad de serotonina, o a una mayor inactivación de ésta en el espacio sináptico en la patología depresiva.

Los estudios funcionales en plaquetas encuentran resultados aún más contradictorios. Mientras que algunos autores, tras evaluar los resultados de pruebas de agregación en pacientes depresivos y controles, sugieren una disminución de la funcionalidad de los receptores 5-HT_{2A} (86-88), otros autores no encuentran diferencias (75, 89, 90). En contraste, otros estudios basados en la estimulación plaquetaria con serotonina y cuantificación posterior del cambio de forma plaquetaria (91), del

incremento del calcio intraplaquetario (92-98), o de la hidrólisis del fosfoinositol (43), respuestas todas ellas mediadas por los receptores 5-HT_{2A}, sugieren un incremento de la funcionalidad o hipersensibilidad de estos receptores en pacientes depresivos frente a sujetos control.

En conjunto, existen discrepancias sobre el estado de estos receptores en la depresión, tanto en el conjunto de estudios basados en métodos de fijación de radioligandos a cerebro de suicidas o a la membrana plaquetaria, que son los más replicados y que aportan datos más coherentes, como en los resultados de las diversas pruebas funcionales. Estudios similares sobre los receptores noradrenérgicos, que también han apoyado la existencia de un incremento de la densidad y una hipersensibilidad de los receptores β-adrenérgicos en pacientes afectos de depresión (99), igualmente son cuestionados por otros autores (100). A pesar de las inconsistencias, ambas hipótesis continúan estando vigentes en la actualidad, y los estudios descritos apoyan el hecho de que no sólo los neurotransmisores, sino también el estado funcional o cuantitativo de sus receptores parecen estar alterados e implicados en la fisiopatología de la depresión.

En resumen, estos estudios sugieren, con limitaciones, que en la depresión se produce un incremento (upregulation) de la densidad de los receptores 5HT_{2A} en el córtex frontal y en plaquetas, y una disminución (downregulation) de la capacidad funcional de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}. Los estudios sobre la densidad de los receptores 5-HT_{1A} centrales son escasos y aportan datos más controvertidos (101). Uno de los hallazgos más replicados, como es el incremento de la densidad de los receptores 5-HT_{2A} en pacientes depresivos, se podría interpretar como un mecanismo compensatorio del déficit serotoninérgico o de la menor funcionalidad de este receptor en la depresión. Con respecto a los estudios funcionales hay que tener en cuenta que el hallazgo de diferencias en sujetos depresivos no tienen que ser interpretadas únicamente como secundarias a alteraciones en la estructura o número de receptores evaluados, sino que pueden ser consecuencia de alteraciones en otro punto de la cascada de acontecimientos que se produce tras la estimulación del receptor. Así, alteraciones en los segundos y terceros mensajeros, es decir, en el mecanismo de trasducción, igualmente modifican la magnitud de la respuesta fisiológica (102). No obstante, los estudios funcionales son escasos y deben ser replicados para elaborar conclusiones más fiables.

En la actualidad no existen evidencias de que las posibles alteraciones encontradas en estos receptores sean la causa o generen la enfermedad depresiva. Parece más pausable que sean interpretadas como un mecanismo homeostático de adaptación o autoregulación que intenta compensar otras alteraciones que pueden encontrarse en cualquier punto de la cadena de la neurotransmisión. Es obvio que la fisiopatología de la depresión es mucho más compleja, y la intervención de numerosos factores adicionales debe ser tomada en consideración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jefferson JW, Greist JH. Trastornos del estado de ánimo. En: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, eds. Tratado de Psiquiatría. Barcelona: Ancora SA; 1996. p. 491-522.
2. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. En: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. Psychopharmacology, The fourth generation of progress. Lippincott-Raven New Jersey: Healthcare; 1995. p. 933-44.
3. Cuenca E, Coullaut-Jáuregui J, López-Muñoz F, Álamo C. Serotonina y depresión. *Psiquiatría Biol* 1996;2: 53-70.
4. Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Supl 14):11-4.
5. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacol* 1999;21: NO. 2S.
6. Berman RM, Charney DS. Models of antidepressant action. *J Clin Psychiatry* 1990;60(Supl 14):16-20.
7. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965;122:509-22.
8. Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions: A review. *Arch Gen Psychiatry* 1965;13: 483-94.
9. Coppen A, Prange AJ, Jr. Hill C, Whybrow PC, Noguera R. Abnormalities of indolamines in affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:474-8.
10. Axelrod J, Weil-Malherve H, Tomchick R. The physiological disposition of 3H-epinephrine and its metabolite, metanephrine. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 127:251-6.
11. Syvälahti EKG. Biological aspects of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1994;(Supl 377):11-5.
12. Arranz B, San L, Rosel P, Callado LF, Meana JJ. La neurotransmisión monoaminérgica en el suicidio. El sistema serotoninérgico. *Psiquiatría Biol* 1997;5: 205-12.
13. Asberg M, Bertilsson L, Martensson B, Scanlia-Tomba GP, Thorén P, Träskman-Bendz L. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatry Scand* 1984;69:201-19.
14. Delgado PL, Price LH, Heninger GF, Charney DS. Neurochemistry. En: Paykel ES, ed. Handbook of affective disorders. London: Churchill Livingstone; 1992. p. 219-53.
15. Potter WZ, Manji-HK. Catecholamines in depression: an update. *Clin Chem* 1994;40:279-87.
16. Ellis PM, Salmond C. Is platelet imipramine binding reduced in depression? A Meta-Analysis. *Biol Psychiatry* 1994;36:292-9.
17. Gómez Gil E, Martínez de Osaba MJ, Gastó Ferrer C. Pruebas neuroendocrinas de función serotoninérgica y estudios en depresión. *Psiquiatría Biol (Barcelona)* 1996;3:142-51.
18. Bel N, Artigas F. Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1992;229:101-3.
19. Asberg M, Thoren L, Traskman P. Serotonin depression: a biochemical subgroup within the affective disorders. *Science* 1976;191:478-80.
20. Träskman-Bendz L, Alling C, Alsén M, Regnéll G, Simonsson P. The role of monoamines in suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand* 1993;(Supl 371):45-7.
21. Cuenca E, Álamo C, Coullaut Jáuregui. Antidepresivos: clasificación y mecanismo de acción. *Rev Clin Esp* 1997;197:50-3.
22. Sulser F, Vetulani J, Mobley PL. Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol* 1978;27: 257-61.
23. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38: 1160-80.
24. Heninger GR, Charney DS. Mechanism of action of antidepressant treatment: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. En: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press; 1987. p. 535-43.
25. Yatham LN, Steiner M. Neuroendocrine probes of serotonergic function: A critical review. *Life Sci* 1993; 53:447-63.
26. Cowen PJ, Anderson IM, Grahame-Smith DG. Neuroendocrine effects of azapirones. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(Supl 3):21S-5S.
27. Stahl SM, Hauger RL, Rausch JL, Fleishaker JC, Hubbell-Alberts EA. Down regulation of serotonin receptor subtypes by nortriptyline and adinazolam in major depressive disorder: Neuroendocrine and platelet markers. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:519-31.
28. Wirz-Justice A. Platelet research in psychiatry. *Experientia* 1988;44:145-51.
29. Da Prada M, Cesura AM, Launay JM, Richards JG. Platelets as a model for neurones? *Experientia* 1988;44: 115-26.
30. Pletscher A. Platelets as models: Use and limitations. *Experientia* 1988;44:152-5.
31. Anders AH, Rao ML, Ostrowitzki S, Entzian W. Human brain cortex and platelet serotonin-2 receptor binding properties and their regulation by endogenous serotonin. *Life Sci* 1993;52:313-21.
32. Hrdina PD. Platelet serotonergic markers in psychiatric disorders: use, abuse and limitations. *J Psychiatry Neurosci* 1994;19:87-8.
33. McBride PA, Mann JJ, Polley MJ, Wiley AJ, Sweeney JA. Assessment of binding indices and physiological responsiveness of the 5-HT₂ receptor on human platelets. *Life Sci* 1987;40:1799-809.
34. Geaney DP, Schacter M, Elliot JM, Graham-Smith DG. Characterisation of 3-H-lysergic acid diethylamide binding to a 5-hydroxytryptamine receptor on human platelet membranes. *Eur J Pharmacol* 1984;97: 87-93.

35. Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM. Platelet serotonin 2A receptors: A potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1995;152:850-5.
36. Pandey SC, Davis J, Pandey GN. Phosphoinositide system linked serotonin receptor subtypes and their pharmacological properties and clinical correlates. *J Psychiatry Neurosci* 1995;20:3:215-25.
37. Alarayed NA, Grama BR, Prichard BNC, Smith CCT. The potentiation of adrenaline-induced in vitro platelet aggregation by ADP, collagen and serotonin and its inhibition by naftopidil and doxazosin in normal human subjects. *Br J Pharmacol* 1995;39:369-74.
38. Vanags DM, Rodgers SE, Duncan EM, Lloyd JV, Bochner JVL. Potentiation of ADP-induced aggregation in human platelet-rich plasma by 5-hydroxytryptamine and adrenaline. *Br J Pharmacol* 1992;106:917-23.
39. Cerrito F, Lazzaro MP, Gaudio E, Arminio P, Aloisi G. 5-HT₂-receptors and serotonin release: their role in human platelet aggregation. *Life Sci* 1993;3:209-15.
40. Brazell C, McClue SJ, Preston GC, King B, Stahl SM. 5-Hydroxytryptamine (5-HT)-induced shape change in human platelets determined by computerized data acquisition: correlation with [125]-iodoLSD binding at 5-HT₂ receptors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2:17-24.
41. Erne P, Pletscher A. Rapid intracellular release of calcium in human platelets by stimulation of 5-HT₂ receptors. *Br J Pharmacol* 1985;84:545-9.
42. Pacheco MA, Stockmeier C, Meltzer HY, Overholser JC, Dilley GE, Jope RS. Alterations in phosphoinositide signaling and G-protein levels in depressed suicide brain. *Brain Res* 1996;723:37-45.
43. Mikuni M, Kusimi I, Kagaya A, Kuroda Y, Mori H, Takahashi K. Increased 5-HT₂ receptor function as measured by serotonin stimulated phosphoinositide hydrolysis in platelets of depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991;15:49-61.
44. Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. Brain 5-HT₁ binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology* 1990;102:544-8.
45. Dillon KA, Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A. Autoradiographic analysis of serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the human brain postmortem: effects of age and alcohol. *Brain Res* 1991;544-8.
46. 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.
47. Lowther S, De Parmentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. 5-HT_{1A} receptor binding sites in postmortem brain samples from depressed suicides and controls. *J Affect Disord* 1997; 42:199-207.
48. Matsubara S, Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in suicide brain: 5-HT_{1A} binding sites in frontal cortex of suicide victims. *J Neural Transm* 1991; 85:181-94.
49. Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TM, Friedman L, Rajkowska G. Increase on serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression. Postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci* 1998;18: 7394-401.
50. Mobayed M, Dinan TG. Buspirone/prolactin response in post head injury depression. *J Affect Disord* 1990;19:237-41.
51. Lesch KP, Mayer S, Disselkamp-Tietze J, Hoh A, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. 5-HT_{1A} receptor responsivity in unipolar depression. Evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls. *Biol Psychiatry* 1990;28:620-8.
52. Moeller FG, Steinberg JL, Fulton M, Kramer G, Petty F. A preliminary neuroendocrine study with buspirone in major depression. *Neuropsychopharmacology* 1994;10:75-83.
53. Meltzer HY, Maes M. Effects of buspirone on plasma prolactin and cortisol levels in major depressed and normal subjects. *Biol Psychiatry* 1994;35:316-23.
54. Cowen PJ, Power AC, Ware CJ, Anderson MI. 5-HT_{1A} receptor sensitivity in major depression. A neuroendocrine study with buspirone. *Br J Psychiatry* 1994; 164:372-9.
55. Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin 2-binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1983;1:214-6.
56. Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased serotonin-2 and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:945-59.
57. Ferrier IN, McKeith IG, Cross AJ, Perry EK, Candy JM, Perry RH. Postmortem neurochemistry. *Biol Psychiatry* 1996;39:1044-50.
58. Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry* 1989;146:730-6.
59. Yates M, Leake A, Candy JM, Fairbairn AF, McKeith IG, Ferrier IN. 5-HT₂ receptor changes in major depression. *Biol Psychiatry* 1990;27:489-58.
60. Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, Reiss DJ, Mann J. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and β adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1037-47.
61. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Alterations in monoamine receptors in the brain of suicide victims. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:8-12.
62. Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits M. 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res* 1993;614:37-44.
63. 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.
64. Owen F, Cross AJ, Crow TJ. Brain 5-HT₂ receptors and suicide. *Lancet* 1983;2:1256.

65. Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. Brain 5-HT₂ receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Res* 1988;443:272-80.
66. Gross-Isseroff R, Salama D, Israeli M, Biegon A. Autoradiographic analysis of [³H] ketanserin binding in the human brain postmortem: Effect of suicide. *Brain Res* 1990;507:208-15.
67. Arora RC, Meltzer HY. Increased serotonin-2 (5-HT₂) receptor binding as measured by 3-H-lysergic acid diethylamide 5-H-LSD in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci* 1989;44:725-34.
68. Biegon A, Weizman A, Karp L, Ram A, Tiano S, Wolff M. Serotonin 5-HT₂ receptor binding in blood platelets- A peripheral marker for depression? *Life Sci* 1987;41:2485-92.
69. Biegon A, Grinspoon A, Blunienfelt B, Bleich A, Apter A, Mester R. Increased serotonin 5-HT receptor binding on blood platelets of suicidal men. *Psychopharmacology* 1990;100:165-7.
70. Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, Marks RC, Davis JM. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry* 1990;28:215-22.
71. Hrdina PD, Bakish D, Chudzik J, Ravindran A, Lapierre YD. Serotonergic markers in platelets of patients with major depression: Upregulation of 5-HT₂ receptors. *J Psychiatry Neurosci* 1995;20:11-9.
72. Bakish D, Cavazzoni P, Chudzik J, Ravindram A, Hrdina PD. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41:184-90.
73. Serres F, Azorin JM, Valli M, Jeanningros R. Evidence for an increase in functional platelet 5-HT_{2A} receptors in depressed patients using the new ligand [¹²⁵I]-DOI. *Eur Psychiatry* 1999;14:451-7.
74. Cowen PJ, Charig EM, Fraser LS, Elliott JM. Platelet 5-HT receptor binding during depressive illness and tricyclic antidepressant treatment. *J Affect Disord* 1987;13:45-50.
75. McBride PA, Brown RP, DeMeo M, Keilp J, Mieczkowski T, Mann JJ. The relationship of platelet 5-HT₂ receptor indices to major depressive disorder, personality traits, and suicidal behaviour. *Biol Psychiatry* 1994;35:295-308.
76. Asnis GM, Eisenberg J, van Praag HM, Lemus CZ, Friedman JMH, Miller AH. The neuroendocrine response to fenfluramine in depressives and normal controls. *Biol Psychiatry* 1988;24:117-20.
77. Weizman A, Mark M, Gil-Ad I, Tyano S, Laron Z. Plasma cortisol, prolactin, growth hormone and immunoreactive beta-endorphin response to fenfluramine challenge in depressed patients. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:250-6.
78. Maes M, D'Hondt P, Suy E, Minner B, Vandervorst C, Raus J. HPA-axis hormones and prolactin response to dextrofenfluramine in depressed patients and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991;15:781-90.
79. Siever LJ, Uhde TW, Jimerson DC, Lake CR, Silberman ER, Post RM, Murphy DL. Differential inhibitory noradrenergic responses to clonidine in 25 depressed patients and 25 normal control subjects. *Am J Psychiatry* 1984;141:733-41.
80. Shapira B, Reiss A, Kaiser N, Kindler S, Lerer B. Effect of imipramine treatment on the prolactin response to fenfluramine and placebo challenge in depressed patients. *J Affect Disord* 1989;16:1-4.
81. Mitchell P, Smythe G. Hormonal responses to fenfluramine in depressed and control subjects. *J Affect Disord* 1990;19:43-51.
82. O'Keane V, Dinan TG. Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsiveness of central serotonergic function. *Am J Psychiatry* 1991;148:1009-15.
83. O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG. D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. *J Affect Disord* 1992;26:143-50.
84. Lichtenberg P, Shapira B, Guillon D, Kindler S, Cooper TB, Newman ME. Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression. *Psychiatry Res* 1992;43:137-46.
85. Flory JD, Mann JJ, Manuck SB, Muldoon MF. Recovery from major depression is not associated with normalization of serotonergic function. *Biol Psychiatry* 1998;43:320-6.
86. Healy DT, Carney PA, O'Halloran A, Leonard BE. Peripheral adrenoceptors and serotonin receptor in depression. *J Affect Disord* 1985;9:285-96.
87. Butler J, Leonard BE. The platelet serotonergic system in depression and following sertraline treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1988;3:343-7.
88. McAdams C, Leonard BE. Changes in platelet aggregatory responses to collagen and 5-hydroxytryptamine in depressed, schizophrenic and manic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;7:81-5.
89. Wood K, Swade C, Abou-Saleh M, Coppin A. Peripheral serotonergic receptor sensitivity in depressive illness. *J Affect Disord* 1984;7:59-65.
90. Gómez E, Escolar G, Díaz-Ricard M, Gastó C. Modificaciones del funcionalismo de los receptores plaquetarios 5-HT_{2A} tras tratamiento antidepresivo en la depresión mayor evaluadas mediante la respuesta de agregación plaquetaria amplificada con serotonina. *Jornadas de Clausura de la Societat Catalana de Psiquiatria*. Montbrió 18 y 19 de junio; 1998.
91. Brusov O, Beliaev BS, Katasonov AB, Zlobina GL, Factor MI, Lideman RR. Does platelet serotonin supersensitivity accompany endogenous depression? *Biol Psychiatry* 1989;25:375-81.
92. Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-stimulated Ca²⁺ response is increased in the blood platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1991;30:310-2.
93. Mikuni M, Kagaya A, Takahashi K, Meltzer HY. Serotonin but not norepinephrine-induced calcium mobilisation of platelets is enhanced in affective disorders. *Psychopharmacology* 1992;106:311-4.

94. Eckert A, Gann H, Riemann D, Aldenhoff J, Muller WE. Elevated intracellular calcium levels after 5-HT₃ receptor stimulation in platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1993;34:565-8.
95. Yamawaki S, Kagaya A, Okamoto Y, Shimizu M, Nishida A, Uchitomi Y. Enhanced calcium response to serotonin in platelets from patients with affective disorders. *J Psychiatry Neurosci* 1996;21:321-4.
96. Konopka LM, Cooper R, Crayton JW. Exaggerated response to serotonin of platelet cytosolic calcium in depressed, schizophrenic, and substance abuse patients. *Biol Psychiatry* 1996;39:708-13.
97. Delisi SM, Konopka LM, O'Connor FL, Crayton JW. Platelet cytosolic calcium responses to serotonin in depressed patients and controls: Relationship to symptomatology and medication. *Biol Psychiatry* 1998;43:327-34.
98. Berk M, Mitchell VS, Plein H. The platelet intracellular calcium response to serotonin in subsyndromal depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:107-10.
99. Brunello N, Racagni G. Rationale for the development of noradrenaline reuptake inhibitors. *Human Psychopharmacol* 1998;13:S13-9.
100. Carney RM, Rich MW, deVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE. Prevalence of major depressive disorder in patients receiving β -blocker therapy versus other medications. *Am J Med* 1987;83:223-6.
101. Stahl S. 5HT_{1A} receptors and pharmacotherapy. Is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs? *Psychopharmacol Bull* 1994;30:39-43.
102. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:597-606.

Correspondencia:

C. Gastó

Instituto de Psiquiatría y Psicología Clínica

Hospital Clínic

Villarroel, 170

08036 Barcelona

E-mail: esgomez@clinic.ub.es