

## **MEDICINA Y PSIQUIATRÍA**

### **Estudios bioquímicos y métodos psicofisiológicos en la investigación de los estados depresivos.**

**Autor:** José María Amenós Vidal. Psicólogo Clínico y Social (docencia e investigación desde 1984) por la Universidad Central de Barcelona (España). Miembro fundador y Administrador FPC.

Fundación Psicología y Cristianismo. c/ Museo, núm. 26 - 1ª 1ª. 08912. Badalona (Barcelona). España. e-mail : info@psicologos.tk - url : www.psicologos.tk

**Índice.** Resumen. Presentación. Evaluación clínica. 1. Hipótesis del ACTH, c-AMP y 17-OHCS. 2. Hipótesis del ácido láctico. 3. Hipótesis de los hidratos de carbono. 4. Hipótesis catecolamínica, indolamínica y colinérgica. 5. Hipótesis de los lípidos séricos. 6. Hipótesis del nivel iónico. 7. Hipótesis EEG y actividad vegetativa. Anexo. A. Tratamiento farmacológico. B. Tests psicométricos. Palabras clave. Nota de autor.

#### **Resumen.**

La investigación en medicina y psiquiatría sobre la actividad psicofisiológica y bioquímica de las aminas cerebrales en los estados depresivos exógenos y endógenos, y el estudio detallado de las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) e indolaminas (serotonina) centran su campo de interés en el planteamiento de hipótesis de trabajo de las que destacamos las más significativas.

La evaluación de la ACTH (adrenocorticotropina), el c-AMP (adenosinmonofostato) y la 17-OHCS (hidroxicorticosterona), el ácido láctico y los hidratos de carbono, los niveles de epinefrina, norepinefrina, dopamina y serotonina en el sistema nervioso central (SNC), los lípidos séricos y el nivel iónico, junto a la actividad electroencefalográfica (EEG) y vegetativa.

La intervención de la farmacología clínica y los tests psicométricos se hacen indispensables porque ambos nos permitirán el tratamiento más adecuado de la depresión neurótica y psicótica, así como realizar un diagnóstico completo de la enfermedad depresiva, respectivamente.

#### **Presentación.**

La elaboración del presente artículo se ha basado en un extracto refundido de los trabajos de docencia e investigación desarrollados en los programas de formación de fundamentos de biología, psicofisiología especial I y II de la licenciatura de psicología clínica en la Universidad Central de Barcelona con calificación de matrícula de honor en los cursos académicos de 1981-84.

#### **Evaluación clínica.**

##### **1. Hipótesis del ACTH, c-AMP y 17-OHCS.**

En la regulación de la secreción de los esteroides adrenales, la acción que ejerce la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH) del lóbulo anterior de la hipófisis (regulada por el hipotálamo), mediante el "realising factor" de la hormona corticotropina (CRF) que no penetra en el interior de las células de la corteza adrenal, actúa sobre la adenilciclase de la membrana de dichas células, produciendo c-AMP (adenosinmonofosfato cíclico). Por otro lado, la fosfodiesterasa es la enzima que cataliza una destrucción hidrolítica del c-AMP, convirtiéndolo en AMP, es decir, en el nucleótido sin ciclar.

Dicho c-AMP activa una proteinkinasa adrenal, la cual desencadena el incremento en la síntesis de una proteína que de alguna manera aumenta la conversión del colesterol en pregnenolona y progesterona, de aquí se originan tres rutas fisiológicas :

1) Glomerular - ruta de los minerales corticoides : desoxicorticosterona, corticosterona, y

aldosterona que secretada por la glándula suprarrenal, facilita la reabsorción del sodio en el riñón y la eliminación del potasio, y se supone su descenso de secreción en pacientes maníacos.

2) Fasciculada - ruta de los glucocorticoides : cortisol y 17-OHCS (hidroxicorticosterona) o cortisona que interviene en la formación de glicógeno, a partir de las proteínas, reserva de glucosa que el organismo necesita para el consumo de energía, al respecto la hipótesis sobre hidratos de carbono. Se ha interpretado en enfermos depresivos, el descenso de la respuesta de la hormona de crecimiento GH (growth hormone) o somatotropa (STH) cuyo nivel basal es de 1-5 nanogramos por ml. en plasma, 500 microgramos día, que por medio del "realising factor" hipotalámico (SRF o GHRF) se tendría que reactivar cuando se produce hipoglucemia, en cambio, las situaciones de ansiedad aumentan la tasa de STH.

3) Reticulada - ruta de los cetoesteroides : andrógenos y estrógenos, en excreciones urinarias, se muestra el aumento de cetoesteroides durante fases depresivas, y disminución en las maníacas que por tensión emocional, puede provocar eosinopenia, y se ha encontrado inhibición de la secreción de testosterona en los sujetos angustiados.

Las hipótesis bioquímicas, subyacen a una alteración ligada al nucleótido c-AMP, que en caso de la depresión se presenta como un déficit de dicha sustancia (una secreción menor de 1 micro mol/24 h.), mientras que en los estados de manía aparece como un exceso de la misma (sobrepasa los 3,4 micro mol/24 h.), el nivel normal es de 1,4-3,2 micro mol/24 h. en excreción urinaria. Así pues, cuando el estado de ánimo cambia de la depresión a la manía, la secreción de c-AMP oscila desde valores bajos, a otros de más altos.

Si atendemos a los resultados del test de supresión de la dexametasona (análisis sanguíneo de cortisol) son probables que se ofrezcan con frecuencia niveles altos de 17-OHCS y otros corticoides para personas depresivas, con mecanismos autorreguladores de "feed back" negativo, tales como que los niveles plasmáticos bajos de los 17-OHCS estimulan la secreción de ACTH y los altos la inhiben. En casos similares, la excreción de 17-OHCS es especialmente alta durante fases depresivas, y más bien bajas o normales en períodos de manía. Se han encontrado niveles de 17-OHCS en orina y suero, que eran altos en los casos de depresión psicótica, y en límites normales en depresiones reactivas, lo cual explica, que la secreción de c-AMP sea mayor en los pacientes depresivos neuróticos que en los depresivos psicóticos. En las depresiones inhibidas se han observado valores de cortisona más elevados que en las depresiones agitadas.

Estos resultados son totalmente congruentes con la hipótesis catecolamínica de los trastornos afectivos, ya que la actividad de la adenilciclasa, enzima responsable de la síntesis del c-AMP, es regulada por los niveles de noradrenalina. En la depresión, el aumento del factor CRF, se correlaciona con valores bajos de noradrenalina en el SNC (sistema nervioso central). En la ansiedad, los niveles de CRF altos, se presentan con cantidades de noradrenalina elevadas en el SNP (sistema nervioso periférico).

Asimismo, se han confirmado altos niveles de 17-OHCS en pacientes ansiosos crónicos, físicos y emocionales, indicando la importancia de una respuesta neurógena y hormonal. De una parte, la mediación del hipotálamo posterior, con la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal y las terminaciones simpáticas, que aumentan la frecuencia cardíaca. De otra parte, la acción hipotalámica anterior en la estimulación de ACTH pituitario-hipofisario, que a su vez desencadena la secreción de hormonas cortico-suprarrenales, con una elevación de cortisolos sanguíneos y urinarios. De este modo, se han encontrado en otros estudios valores altos de 17-OHCS en pacientes con psicosis maniaco-depresivas.

Los aspectos más importantes a destacar son :

1) La función suprarrenal desempeña un papel importante en los trastornos psiquiátricos, el efecto colateral más frecuente de la corticotropina (ACTH), la cortisona (17-OHCS), y otras sustancias parecidas es una alteración del estado de ánimo transitorio.

2) Cuando esta hiperactividad suprarrenal se produce después de la pubertad, puede conducir al síndrome de Cushing, que va asociado con un aumento mucho mayor en la secreción de glucocorticoides, o se desarrolla un estado depresivo, y por otro lado, la cortisona se emplea como tratamiento en la enfermedad de Addison caracterizada por

insuficiencia renal.

3) La actividad del sistema suprarrenal en pacientes ansiosos es parecida a la de sujetos normales en situaciones de angustia, pero en los sujetos ansiosos y depresiones agitadas la cortisona se produce en mayores cantidades y se metaboliza más rápidamente.

4) En pacientes ingresados por enfermedad cardíaca, clasificados según episodios de depresión moderada a grave, en los que no se señalan síntomas psicóticos, la respuesta de la reacción depresiva a una enfermedad física es parecida a una depresión aguda situacional o reacción de tristeza.

5) Una enfermedad física subclínica o claramente establecida puede ir acompañada de síntomas depresivos graves que enmascaran las manifestaciones del proceso primario. Se puede encontrar un estado de ánimo deprimido y apatía o excitación e irritabilidad después de enfermedades cardiovasculares hipertensivas, uremia, intoxicaciones y estados de supresión de drogas, etc ... A la inversa, los primeros síntomas de la depresión pueden ser una variedad de afecciones somáticas, como los mareos, palpitaciones, fatiga, etc ... en relación a episodios de ansiedad.

## **2. Hipótesis del ácido láctico.**

La base bioquímica de las crisis de angustia está relacionada con el incremento del ión lactato. El nivel de ácido láctico está regulado por las catecolaminas y por el c-AMP al activar dichas sustancias el sistema enzimático de la glucogenolisis a nivel hepático. Es decir, el aumento de lactato por la acción de la adrenalina activa el sistema enzimático glicolítico, a nivel celular, que interfiere la función del nivel iónico de calcio en la transmisión nerviosa, provocando una disminución de calcemia.

## **3. Hipótesis de los hidratos de carbono.**

Los hidratos de carbono constituyen el principal combustible de la célula. Las reservas de glucógeno son transportadas a las células en forma de glucosa soluble y son consumidas para obtener energía, proceso que tiene lugar en la membrana celular, y consiste en combinar el azúcar con fósforo. Si falta oxígeno se detiene el proceso, dejando como producto ácido láctico en la célula muscular. En presencia de oxígeno suficiente se completa la combustión, dejando como productos dióxido de carbono y agua con la producción de energía, que incluso se acumula al mismo tiempo produciendo otros compuestos fosfóricos a partir de la sustancia original AMP, que puede ser transformado en difosfato o trifosfato de adenosina (ADP y ATP). El ATP constituye una reserva intracelular de energía disponible para secreciones, bombas de iones, síntesis de proteínas, etc ...

El descenso de la curva de azúcar en sangre, a la que debe darse un lapso de tiempo de 25 min. para facilitar la interpretación del nivel de uso, muestra una significativa disminución de la tolerancia en pacientes depresivos. Se ha encontrado una menor utilización de la glucosa en depresiones endógenas y en las fases depresivas de la psicosis maníaco-depresiva, mientras que en los pacientes con depresión neurótica, mostraban valores normales.

## **4. Hipótesis catecolamínica, indolamínica y colinérgica.**

La depresión se relaciona con una deficiencia en la actividad adrenérgica del SNC, y la manía con un exceso de la misma. La aceleración del "turnover" de epinefrina va íntimamente relacionada con la angustia (reacción "adrenaline like"), y la de norepinefrina con los estados paranoides (reacción "noradrenalina like").

La hipótesis noradrenérgica de la depresión, confirma que los trastornos afectivos depresivos serían el resultado de un déficit en la actividad de los sistemas noradrenérgicos centrales, produciendo una disregulación hipotalámica, que sería la base de algunas depresiones endógenas.

La adenilciclase, enzima responsable de la formación de c-AMP o segundo mensajero, a partir del ATP (adenosintrifosfato), cuyo mediador es el ADP (adenosindifosfato), es regulada por la actividad de las neuronas adrenérgicas. Niveles elevados de noradrenalina y dopamina a nivel extraneural, darán lugar a niveles altos de c-AMP intraneural, y viceversa.

La aparición de síntomas depresivos se explica por la acumulación de dopamina intraneural. La hipótesis neuroendocrina no está refutada con la hipótesis catecolaminérgica, ya que los niveles de norepinefrina correlacionan negativamente con los niveles de CRF, en el SNC en la depresión, y positivamente, en el SNP en la angustia. Por esta razón, la eliminación de catecolaminas en orina, puede relacionarse con la intensidad de la emoción. En los pacientes depresivos maníacos, se han observado en general, elevadas excreciones asociadas a la fase maníaca, mientras que estas han sido bajas en las fases depresivas. El cociente de adrenalina y noradrenalina correlaciona con los depresivos angustiados. Por lo cual, la excreción de catecolamina no es siempre baja en la depresión, según sea inhibida o agitada.

En general, los estudios de un metabolito de la noradrenalina el MHPG (3 metoxi-4 hidroxifenilglicol), detectan una clara disminución en depresiones.

También han sido estudiados en las excreciones urinarias, otros metabolitos de las catecolaminas, tales como el ácido vanililmandélico (VMA), la normetadrenalina (NMA), en los cuadros depresivos y en la angustia.

Los efectos depresivos agitados se relacionan con las altas cantidades de excreción del ácido VMA, es uno de los principales metabolitos de las catecolaminas, y se produce a consecuencia de la unión de la catecolamina extraneural con la MAO (monoaminooxidasa) intraneural, que junto a bajos niveles de NMA extraneural, explican la recaptación de noradrenalina, y sus bajos niveles intersinápticos, lo que implica una menor exposición de la misma a la acción de la enzima catecol-metiltransferasa (COMT) que actúa sobre las catecolaminas extraneurales. Se han determinado también aumentos en la excreción de VMA durante la fase maníaca de pacientes psicóticos maníaco-depresivos. Las bases neuroendocrinas sobre la ansiedad consideran la prueba del VMA, de suficiente fiabilidad, pues el 95 % del metabolito tiene origen en el SNP y el 5% en el SNC.

La concentración de indolaminas, en pacientes depresivos se encuentra reducida. Esto explica que determinados tipos de depresión se deben a una deficiencia central de serotonina 5-HT (5 hidroxitriptamina). La base de esta teoría se encuentra en las determinaciones de 5-HIAA (ácido 5 hidroxindolacético), principal metabolito de la serotonina, que se ha encontrado disminuido en la orina de pacientes depresivos. En pacientes psicóticos, la excreción urinaria de 5-HIAA se presenta también en menores proporciones en fases maníacas, aunque son mayores que durante la fase depresiva. No obstante, en el LCR (líquido céfalo-raquídeo) cuya concentración en 5 HIAA es más elevada, se ha mostrado que aumenta después de una situación de ansiedad.

En pacientes depresivos maníacos se experimenta un aumento de la quinurenina que es un metabolito del triptófano (aminoácido precursor de la serotonina), que se produce por una oxidación catalizada por una oxidasa hepática que se denomina triptófano-pirrolasa, y esta última se activa por medio de los corticosteroides, por lo que los niveles plasmáticos de corticosteroides aumentan generalmente en la depresión. En enfermos con depresión endógena, se ha demostrado el aumento de la excreción de quinurenina de forma proporcional a la actividad de la triptófano-pirrolasa hepática, debido a un aumento de la función adrenocortical.

En otra línea bioquímica, se ha sugerido que la actividad colinérgica central podría desempeñar un papel en la etiología de los trastornos afectivos, al descomponerse el equilibrio permanente entre el sistema colinérgico y adrenérgico, en favor del primero en determinadas zonas cerebrales de los pacientes depresivos, y a favor del segundo en las personas angustiadas.

El nivel normal de adrenalina excretada por la orina suele ser de los 5 g. por día, aunque en condiciones de ansiedad puede llegar a 20 y más. El de noradrenalina suele ser de 30 g., aunque puede elevarse a 100 en situaciones de emergencia.

## **5. Hipótesis de los lípidos séricos.**

Tanto el colesterol sérico como los triglicéridos y ácidos grasos libres aumentan en aquellas situaciones conflictivas que provocan ansiedad. Se ha comprobado un incremento de la lipemia, colesterolemia y uricemia.

En los casos de ansiedad crónica se agotan las reservas de ácidos grasos libres del plasma. En estados de ansiedad con depresión, se da con frecuencia un aumento de lipoproteínas.

Tales hallazgos son concordantes con la hipótesis catecolamínica, que moviliza los ácidos grasos, puesto que la epinefrina, como la norepinefrina, y dopamina incrementan la lipólisis por acción del c-AMP y ACTH sobre la proteinlipasa.

## **6. Hipótesis del nivel iónico.**

En las depresiones aparece aumento de acumulaciones de sodio intraneural y depleción de potasio intracelular, que en el sentido de los gradientes de concentración implica una menor eficiencia de la bomba de sodio. La energía necesaria para que la bomba de sodio actúe procede de la descomposición del adenosintrifosfato (ATP), el valor de ambos iones por separado, es de 70 mV. cada uno. En los enfermos depresivos, se produce un retardo en el transporte de sodio desde el plasma al LCR, y disminuyen los potenciales de acción de las células del SNC.

El cuadro clínico del intercambio electrolítico en pacientes depresivos, se produce por fuga del potasio, y retención creciente de sodio, con pérdida de calcio y, sobre todo, del magnesio.

Los minerales corticoides retienen el sodio, mientras que los glucocorticoides facilitan su eliminación.

## **7. Hipótesis EEG y actividad vegetativa.**

La computación de la actividad EEG (electro-encéfalo-gráfica) interhemisférica sugiere una disfunción de las regiones anteriores y temporales del hemisferio derecho no dominante, en las estructuras límbicas de los pacientes con patología afectiva. Los depresivos unipolares muestran hipoactividad neurofuncional central.

Cuando se evalúan parámetros de actividad vegetativa, tales como el flujo sanguíneo, el ritmo cardíaco, etc ... los resultados indican dos tipos de depresiones, las inhibidas y las agitadas o ansiosas.

En conclusión, en los trabajos de la actividad periférica, se sugiere diferentes niveles de hiperactividad nerviosa según sea depresión inhibida o agitada, y en los estudios de la dinámica cerebral, se apunta diferentes estados de hipoexcitabilidad central según sean depresiones unipolares o bipolares.

## **Anexo.**

### **A. Tratamiento farmacológico.**

Desde la vertiente clínica se han establecido diagramas del espectro de acción de los antidepresivos en función de los síntomas diana :

1. Antidepresivos tricíclicos desinhibidores (nortriptilina, ...).
2. Antidepresivos no tricíclicos desinhibidores (nomifensin, ...).
3. Antidepresivos tricíclicos sedantes (amitriptilina, trimeprimina, ...).
4. Antidepresivos no tricíclicos sedantes (mianserina, maprotilina, ...).

En la inhibición, la IMAO y algunos antidepresivos desinhibidores no tricíclicos, se indican para depresiones psicógenas (neuróticas y reactivas).

El mecanismo de acción de la IMAO está basado en los efectos inhibitorios que ejercen sobre la enzima monoaminooxidasa encargada de la degradación de neurotransmisores en la sinapsis. El resultado final es mantener estos neurotransmisores más tiempo en el

espacio sináptico logrando así mayores efectos de alerta, entre otras aminas que potencian la acción, están la anfetamina y feniletilamina, así como la tiamina también productora de "arousal" cortical.

En la ansiedad, los antidepresivos sedantes tricíclicos como la amitriptilina son indicados en depresiones endógenas (psicosis bipolares o unipolares y melancolía involutiva).

La implicación de las catecolaminas en la acción de los antidepresivos, se muestra en el hecho de que estos potencian los efectos periféricos de la noradrenalina y los efectos centrales de la dopamina; mientras que por otra parte la depleción selectiva de las catecolaminas cerebrales llevada a cabo por agentes bloqueantes adrenérgicos, anulan la acción de dichos antidepresivos. Se aconsejan en aquellos cuadros ansiosos de notable componente somático (taquicardias, palpitaciones, etc ...). Los candidatos al tratamiento son aquellos sujetos expuestos a situaciones agudas de ansiedad y que no toleren las benzodiacepinas por algún efecto secundario. Suele ser útil iniciar la terapéutica a dosis pequeñas para valorar la tolerancia individual al fármaco, que varía sensiblemente de un paciente a otro. Debe usarse la menor cantidad eficaz posible del fármaco indicado.

## **B. Tests psicométricos.**

### 1. Generales.

Se utilizan de forma general tanto el Test 16 PF de Personalidad como el Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI) que tiene escalas de evaluación específica para determinar mediante su valoración la presencia de rasgos de personalidad depresiva neurótica y/o psicótica.

### 2. Específicos.

De manera más específica, se manejan el Inventario de Beck y la Escala de Hamilton de la depresión, que son tests psicométricos necesarios para realizar un diagnóstico con precisión.

### 3. Otros.

Completa la serie el Cuestionario MAD (escala de autovaloración) para síntomas ansiosos y depresivos que consta de 56 ítems, de los cuales 7 corresponden a síntomas neuróticos inespecíficos, 24 a síntomas depresivos y 25 a síntomas de angustia.

La respuesta es de elección múltiple, según cuatro posibilidades de acuerdo con la mayor o menor intensidad con que cada síntoma es valorado por el propio sujeto.

Puesto que la correlación entre las dos escalas de angustia y depresión es elevada, la valoración se realiza mediante la proporción de síntomas. Si el cociente entre las escalas de depresión y angustia (D / A) es mayor que 0.86 el diagnóstico es de "depresión", mientras que si es menor que 0.86 el diagnóstico mediante el cuestionario es de "angustia".

## **Palabras clave.**

Siglas y abreviaturas.

ACTH - adrenocorticotropa.

AMP, ADP y ATP - monofosfato, difosfato o trifosfato de adenosina.

"Arousal" - estado de alerta (o nivel de activación).

COMT - catecol-metiltransferasa.

Electro-encéfalo-gráfico (EEG).

HT y HIAA - hidroxitriptamina e hidroxindolacético.

IMAO - inhibidores de la MAO - monoaminooxidasa.

Líquido céfalo-raquídeo (LCR).

MHPG - metoxi-hidroxi-fenilglicol.

NMA - normetadrenalina (o norepinefrina).

OHCS - cortisona.

“Realising Factor” - CRF de la corticotropina, GHRF de la hormona de crecimiento GH (“growth hormone”) y SRF de la somatotropa (STH).

Sistema Nervioso Central y Periférico (SNC y SNP).

“Turnover” - reacción "adrenaline-noradrenaline like".

VMA - ácido vanililmandélico.

**Nota de autor.**

Para más información la versión en español del Diccionario de Medicina OCEANO Mosby, traducido y adaptado por OCEANO Grupo Editorial S.A. - Barcelona (España) de la 4ª edición de la obra original en inglés Mosby's Medical, Nursing and Allied Health Dictionary (1996), Mosby-Year Book, Inc.- St. Louis, Missouri (USA).