

# El sistema noradrenérgico en la neurobiología de la depresión

Jorge Emilio Ortega, Luis Felipe Callado y José Javier Meana

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Lejona. Vizcaya. España.

**INTRODUCCIÓN:** Los tratamientos antidepresivos de los que se dispone en la actualidad se encuentran aún muy lejos de ser óptimos. Por un lado hay un porcentaje de pacientes que no responden a los tratamientos y además hay un período de retraso de unas 3-4 semanas entre el inicio del tratamiento y la aparición del efecto terapéutico. El conocimiento de la neurobiología de la enfermedad resulta imprescindible para el desarrollo de nuevos tratamientos.

**OBJETIVO:** Revisar las bases neurobiológicas de uno de los sistemas diana de los fármacos antidepresivos, el sistema noradrenérgico. **Desarrollo:** se describe la anatomía y la función del núcleo noradrenérgico más importante, el locus coeruleus, su interacción con los demás sistemas de neurotransmisión, así como el papel de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  en el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos.

**CONCLUSIONES:** El estudio profundo de los sistemas de neurotransmisión diana de los antidepresivos es el mejor abordaje como fuente de conocimiento para el diseño de nuevas estrategias antidepresivas. Los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  parecen tener un papel muy relevante en el mecanismo de acción de estos fármacos. Además, los antidepresivos tanto de perfil noradrenérgico como serotoninérgico son capaces de modular el sistema noradrenérgico, lo que evidencia que ambos sistemas son modulados conjuntamente en el SNC.

*Palabras clave:*  
 Receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ . Antidepresivos. Sistema noradrenérgico.

## The noradrenergic system in the neurobiology of depression

**INTRODUCTION:** Currently available antidepressant drugs are far from optimal. On the one hand, approximately 30% patients are treatment-resistant, while on the other, there is a 3-4 week delay between the start of treatment and the onset of therapeutic effects. Knowledge of the neurobiology of depression is essential for the development of new therapeutic strategies.

**OBJECTIVE:** The present article aims to review the neurobiological bases of the noradrenergic system, one of the main targets of antidepressant drugs. **Development:** we describe current knowledge of the anatomy and function of the most important noradrenergic nucleus, the locus coeruleus, and its interaction with different neurotransmission systems, as well as of the role of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the mechanism of action of antidepressant drugs.

**CONCLUSIONS:** Study of neurotransmission targets for antidepressants seems to be the most effective approach for the design of new antidepressant drugs. In this context, the  $\alpha_2$ -adrenoceptors play a major role in the mechanism of action of these agents. In addition, antidepressants, whether with a noradrenergic or a serotonergic profile, are able to modulate the noradrenergic system, demonstrating that both systems are modulated at the same time in the central nervous system.

*Key words:*  
 $\alpha_2$ -adrenoceptors. Antidepressants. Noradrenergic system.

## INTRODUCCIÓN

Los tratamientos antidepresivos de los que se dispone en la actualidad afectan fundamentalmente a los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. Las terapias actuales están aún muy lejos de ser óptimas ya que no son eficaces en todos los pacientes y además presentan un

Correspondencia: Dr. J.E. Ortega.  
 Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología.  
 Universidad del País Vasco (UPV/EHU).  
 B.º Sarriena, s/n. 48940 Leioa. Bizkaia. España.  
 Correo electrónico: jorge.ortega@ehu.es

Manuscrito recibido el 19-5-2008 y aceptado el 1-7-2008.

período de retraso de unas 3-4 semanas entre el inicio del tratamiento hasta el comienzo de la remisión de los síntomas. Para identificar estos mecanismos y desarrollar nuevas estrategias antidepresivas es necesario el estudio de las bases neurobiológicas de la enfermedad desde un conocimiento profundo tanto de la anatomía como de la fisiología de los sistemas implicados en esta afección. Estos estudios permiten identificar nuevas dianas terapéuticas para conseguir distintos abordajes más eficaces.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la anatomía y la fisiología del sistema noradrenérgico, especialmente en la importancia del estudio del mecanismo de acción a largo plazo de los fármacos antidepresivos como base del desarrollo de nuevas estrategias antidepresivas.

## NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

### Aspectos generales

La depresión es una enfermedad crónica y recurrente que afecta al menos al 20% de la población mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una de las 10 causas mayores de morbilidad y mortalidad en la población. Diversos estudios familiares muestran que hay un elevado componente genético, aunque los genes específicos causales de la enfermedad aún no han sido bien identificados. De la misma manera, los riesgos ambientales que subyacen en esta enfermedad tampoco son muy bien conocidos, aunque se han propuesto algunos, como estrés emocional, enfermedad física, trauma infantil e incluso infecciones virales. Los trastornos del estado de ánimo tienen como característica principal una alteración del humor. De acuerdo con los criterios descritos en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (American Psychiatric Association, DSM-IV, 2000), se define el trastorno depresivo mayor si se cumplen al menos cinco de los siguientes síntomas:

- Estado de ánimo irritable o depresivo.
- Poco interés en la realización de actividades que causan placer y de la capacidad para experimentar sensaciones placenteras.
- Ganancia o pérdida significativa de peso corporal.
- Insomnio o hipersomnio.
- Agitación o retraso psicomotor.
- Fatiga o sensación de pérdida de energía.
- Sentimiento de inutilidad o culpabilidad.
- Dificultad para pensar o concentrarse.
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.

Estos síntomas deben presentarse diariamente durante al menos 2 semanas. La severidad de los síntomas se clasifica en suave, moderada o severa, según el grado de deterioro de la actividad cotidiana diaria. Cuando los casos son de mayor severidad se describen como estados melancólicos y suelen tener importantes variaciones circadianas en los síntomas. Además, algunos de los pacientes con depresión pueden mostrar síntomas de psicosis o pérdida de contacto con la realidad (alucinaciones). Muchos de estos pacientes pueden mostrar ansiedad y reacciones emocionales exacerbadas. Se considera que los individuos con síntomas moderados pero muy prolongados en el tiempo (períodos mayores de 2 años) son pacientes con distimia.

De esta manera, hay una gran variedad de síntomas a lo largo del curso de esta enfermedad, así como notables diferencias en cuanto a la respuesta a los tratamientos de los que actualmente se dispone, lo que puede indicar que la depresión podría englobar diferentes enfermedades con distinta fisiopatología e incluso diferente etiología.

Una de las limitaciones actuales a la hora de establecer criterios objetivos en el diagnóstico de la depresión es la carencia de conocimientos de las áreas cerebrales implicadas en estos procesos, así como de los circuitos neuroquímicos que los comunican. Durante los últimos años se ha avanzado notablemente en este campo y se han identificado numerosas áreas que podrían ser, al menos en parte, causales de algunos de los síntomas observados. Algunas de estas áreas son la corteza cerebral, el hipocampo, el estriado, las amígdalas y el tálamo<sup>1</sup>. En este punto, es importante destacar que todas estas áreas poseen aferencias de los principales núcleos noradrenérgicos y/o serotoninérgicos que, por tanto, apoya la implicación de las monoaminas en su correcto funcionamiento.

### Teoría monoaminérgica de la depresión

La teoría monoaminérgica de la depresión plantea que esta enfermedad es debida a una deficiencia de la transmisión de noradrenalina (NA) y/o serotonina (5-HT) en el sistema nervioso central (SNC)<sup>2,3</sup>. Se ha postulado que la acción antidepresiva se podría producir por una potenciación de la neurotransmisión como consecuencia del incremento de la concentración de monoaminas en el espacio sináptico. Los fármacos antidepresivos utilizados hoy en día se basan en este mismo mecanismo. Por un lado los inhibidores de la MAO (iMAO) aumentan la disponibilidad de monoaminas dispuestas a ser liberadas al espacio sináptico y, por otro, los inhibidores de la recaptación actúan a través del transportador inhibiendo la recaptación de las monoaminas. Existe una

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188810>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188810>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)