

# El papel de la norepinefrina y de la dopamina en la depresión

*Elizabeth P. Goodale*

*PharmD, Vivian L. Tucker, PharmD, GlaxoSmithKline, RTP, NC, USA*

**Resumen:** las catecolaminas norepinefrina (NE) y dopamina (DA) juegan un papel integral en la patofisiología subyacente al trastorno depresivo mayor, así como en la neurofisiología de un número elevado de los síntomas más debilitantes y con mayor prevalencia de la depresión.

## Etiología de la depresión: el papel de la norepinefrina y de la dopamina en la depresión

El papel de la norepinefrina y de la dopamina en la depresión se propuso por primera vez en los años 50 cuando se descubrió que el iproniazid, un agente antimicrobacteriano que también inhibe la mono amino-oxidasa relacionada con el catabolismo de NE, DA y serotonina, poseía efectos antidepresivos en los pacientes con tuberculosis<sup>[1]</sup>. La investigación científica y clínica llevada a cabo en las siguientes décadas confirmó que la NE y DA juegan un papel crítico en la etiología de la depresión; sin embargo, con la mayor utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) en los tratamientos antidepresivos en años recientes, su importancia ha sido claramente eclipsada por el mayor énfasis en la serotonina.

### Norepinefrina

Distintos estudios farmacológicos han confirmado el papel de las vías noradrenérgicas en la etiología de la depresión. Quizá la mayor evidencia farmacológica nos llega de los estudios de reducción. En el estudio llevado a cabo por *Delgado et al* con pacientes con una mejoría reciente en su depresión, los cuales habían respondido a antidepresivos inhibidores de la recaptación

de la NE, se demostró que estos pacientes eran más vulnerables a sufrir una recaída transitoria debido a una reducción de catecolaminas, elicitada por alfa-metil-para-tiroxina (AMPT). Los pacientes que habían respondido a ISRSs eran más vulnerables a una reducción de triptofan, que reduce la serotonina en el cerebro<sup>[2]</sup>. Lo que resulta interesante es que, en un estudio distinto, no se observaron cambios en el estado de ánimo en voluntarios normales durante continuos tratamientos con NE o después de que estos tratamientos fueran interrumpidos de manera abrupta<sup>[3]</sup>.

Tomados de manera conjunta, estos estudios sugieren que las fluctuaciones de los niveles absolutos de NE puede que no indiquen los cambios “de un minuto a otro” en el estado de ánimo de aquellos individuos que no estén deprimidos, o que lo estén pero no reciban medicación. Sin embargo, una vez que se consigue una mejora utilizando un antidepresivo monoamino-selectivo, la reducción de los niveles de ese monoamino tiene efectos que deprimen el estado de ánimo.

### Dopamina

Los resultados más consistentes en estudios que examinan el papel de la DA en la depresión se han obtenido a través de los bajos niveles de DA y/o niveles de

DA-metabolito, y el bajo nivel de transportador y/o densidad de DA en depresión. Hasta la fecha, tres estudios ofrecen resultados que sugieren que no sólo la depresión podría estar unida a niveles anómalamente bajos de DA, sino que el grado de depresión está inversamente ligado a los niveles centrales de DA. *Roy et al* <sup>[4]</sup> han informado de descensos en el fluido cerebro-espinal ácido homovanílico (HVA), uno de los metabolitos principales de la DA, en depresión melancólica, comparado con depresión no melancólica, y una correlación negativa entre los niveles del fluido cerebro-espinal HVA y los resultados de la HAM-D (Escala Hamilton de depresión). De igual manera, *Hamner et al* <sup>[5]</sup> han encontrado que, en la depresión, los niveles de DA en plasma correlacionan negativamente con los resultados de la HAM-D. Además, un estudio reciente ha mostrado una reducción en la concentración de HVA en plasma venoarterial en la depresión resistente a tratamiento <sup>[6]</sup>.

Los estudios del transportador de DA muestran que los pacientes depresivos tienen una menor densidad de transportadores de DA en áreas cerebrales específicas. *Klimek et al* <sup>[7]</sup> hablan de una reducción del transportador de DA mesolímbico en pacientes depresivos, mientras que *Meyer et al* <sup>[8]</sup> encontraron menor transportador de DA en el estriatum de pacientes depresivos que en los pacientes control con buena salud. Igualmente, *Neumeister et al* <sup>[9]</sup> registraron menos transportadores de DA estriatal en pacientes con trastorno afectivo estacional que en los control. Estos resultados, conjuntamente con los informes de baja DA y/o bajos niveles de DA-metabolito en la depresión, podrían reflejar descensos compensatorios en la función transportadora de DA, secundaria a menores niveles de DA en estas áreas del SNC.

### Neurofisiología de los síntomas depresivos

Los avances recientes en las técnicas de neuroimagen funcional, principalmente la tomografía por emi-

sión de positrones (PET), han ayudado a los investigadores a identificar unos correlatos neurofisiológicos consistentes en la depresión. Los resultados de este trabajo han mejorado nuestra comprensión de la neurofisiología de los síntomas depresivos, y han servido de guía a la hora de crear tratamientos específicos para cada perfil sintomático. Particularmente, la disregulación de catecolaminas se ha ligado a síntomas del estado de ánimo deprimido, anhedonia, una reducción del interés, apatía y disminución de la energía en la depresión <sup>[10]</sup>. (Figura 1)

### El papel de la norepinefrina

Funcionalmente, NE parece estar relacionada con un número de procesos psicológicos, entre ellos la estabilización del estado de ánimo, la regulación del sueño, estado de alerta y activación, y en la respuesta a estresores que pueden iniciar o exacerbar la sintomatología depresiva.

En un estudio con desipramina, un antidepresivo tricíclico que inhibe la recaptación selectiva de NE, *Nelson et al* <sup>[11]</sup> han investigado qué síntomas de la depresión responden de forma directa al tratamiento farmacológico. Los síntomas que responden a la desipramina incluyen el estado de ánimo depresivo, pérdida de interés, descenso de la energía, ansiedad somática, sensación de minusvalía, indefensión y culpa. Estos resultados apoyan la idea de que la neurotransmisión noradrenérgica es importante a la hora de mantener el interés y la energía.

Los estudios que comparan los efectos antidepresivos de un inhibidor selectivo de la recaptación de NE con los de un ISRS ofrecen evidencia clínica adicional al respecto. *Montgomery* <sup>[12]</sup> encontró una mayor y considerable mejora en el ítem 'trabajo y actividad' del HAM-D (un ítem que refleja el interés, disfrute, motivación y rendimiento) con el inhibidor selectivo de la recaptación de NE reboxetina que con el ISRS fluoxetina.

Más recientemente, *Katz et al* <sup>[13]</sup>, en un estudio con pacientes depresivos hospitalizados, y utilizando placebo, hablan de una mejora temprana y de una mayor mejora a nivel general en retraso motor y estado de ánimo deprimido utilizando el inhibidor selectivo de la recaptación de NE disipramina que con el ISRS paroxetina.

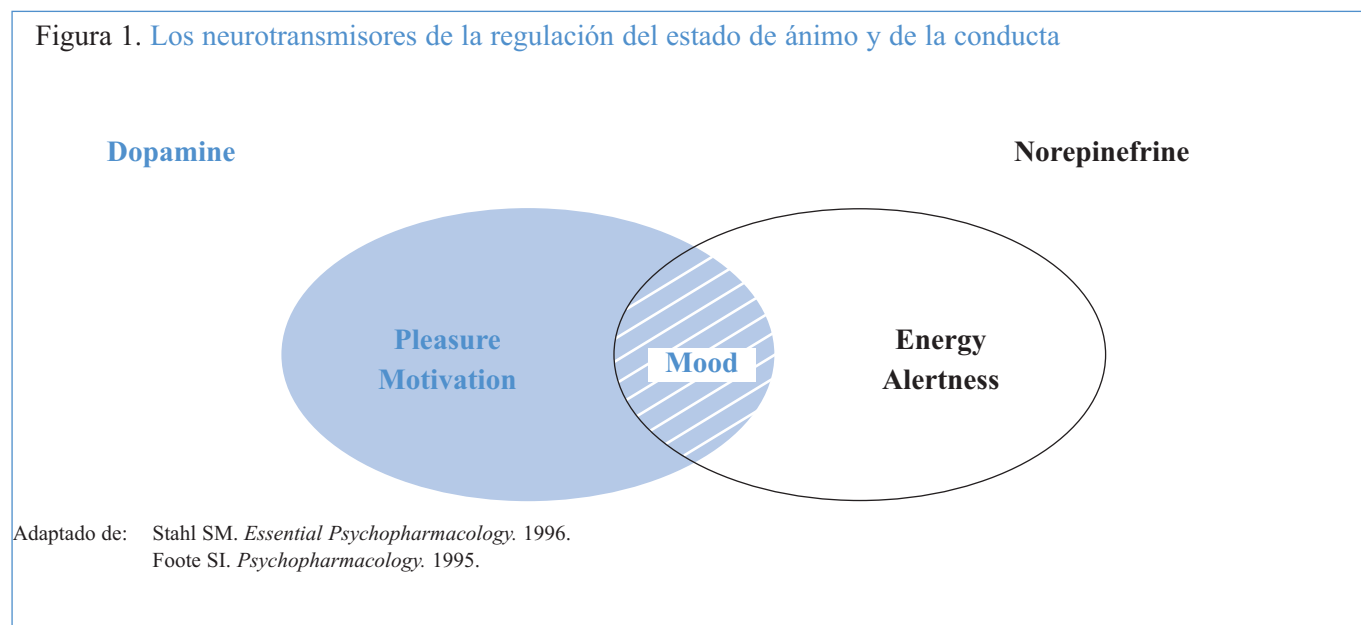
### El papel de la dopamina

La reducción de la actividad dopaminérgica se ha asociado con la anhedonia <sup>[14]</sup>, menor motivación incentiva <sup>[15]</sup>, y pérdida de interés en la depresión. Las vías mesocorticolímbicas de DA, en particular el núcleo acumbens, parecen ser fuentes reguladoras fundamentales del placer <sup>[17]</sup>. El estriato ventral y el córtex prefrontal parecen ser regiones dopaminérgicas importantes relacionadas con la motivación y el afecto <sup>[18]</sup>. Una disfunción del sistema mesocorticolímbico de la DA podría agravar los síntomas de anhedonia, apatía, y pérdida de interés observados en la depresión.

y la fatiga y falta de energía:

- Estudios de reducción: los estudios iniciales de reserpina (NE), DA y reducción de serotonina fueron los primeros en sugerir la relación entre niveles de monoamina y la fatiga. Estudios más recientes han confirmado la relación entre un bajo nivel central de NE y de actividad DA, y fatiga. En estos estudios, la reducción de NE y DA en individuos control con buena salud se relacionaba con un descenso de los niveles HVA y un aumento en los niveles de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), dando lugar a un aumento en la sensación de fatiga, sueño y sedación <sup>[19]</sup>. En contraste a estos resultados, la administración del precursor de la serotonina triptofan se ha relacionado con la fatiga en humanos, mientras que algunos estudios sugieren que el la reducción de triptofan provoca un aumento de energía <sup>[20-21]</sup>.
- Antagonistas de los receptores de la DA: la utilización de antagonistas selectivos de los receptores de DA tales como el haloperidol también se han relacionado con la fatiga en humanos.

Figura 1. Los neurotransmisores de la regulación del estado de ánimo y de la conducta



### Neurofisiología de la energía y la fatiga

Evidencia variada y consistente apunta al vínculo entre la desregulación de los sistemas de NE y de DA

- Síndrome de fatiga crónica: la fatiga crónica se ha asociado con bajos niveles de NE-metabolito <sup>[22]</sup>.
- Enfermedad de Parkinson: pacientes con la enfer-

medad de Parkinson, que se caracteriza por la destrucción de las neuronas de DA en la sustancia nigra, se quejan con frecuencia de fatiga <sup>[23]</sup>.

## Conclusiones

Los datos estudiados indican que ambas NE y DA son fundamentalmente importantes en la etiología de la depresión mayor. Adicionalmente, los estudios farmacológicos y clínicos han demostrado una relación específica entre anomalías en la neurotransmisión de NE y DA y el estado de ánimo depresivo, anhedonia, disminución del interés, apatía y falta de energía.

---

La Bibliografía y las tablas de los artículos se la pueden pedir a: [lydiazuloaga@ya.com](mailto:lydiazuloaga@ya.com)

*Con la colaboración de:*



**CMBB & Asociados**

**CMBB & ASOCIADOS, Corredores de Seguros, S.L.**

**Londres, 27, Est. A 2ª  
08029 BARCELONA**

**Teléfono 93 410 73 26  
Fax 93 419 32 96**