

EL SISTEMA SEROTONINÉRGICO EN EL PACIENTE DEPRIMIDO.

PRIMERA PARTE

Julia Moreno¹, María G. Campos², Carmen Lara³, Carlos Torner⁴

SUMMARY

According to Spitzer et al., depression is a mood disorder characterized by sadness and accompanied by other symptoms such as irritability, anxiety, significant weight/appetite loss or gain, and feelings of guilt, worthlessness and hopelessness. Depressed patients are unable to accomplish everyday activities and may develop thoughts of death or suicide.

Different neurotransmitters have been involved in the pathogenesis of depression; among them are noradrenaline, dopamine, gamma-aminobutyric acid, neuropeptides such as vasopressin and somatostatin, and endogenous opioids. However, serotonin (5-HT) has been the most studied and is suggested to play a central, but not exclusive, role in depression. This review analyzes studies which have involved serotonin as the vulnerable biochemical factor in depression.

Postmortem studies

Postmortem studies and 5-HT and 5-hydroxy-indolacetic acid quantification

Many researchers have reported a decrease in 5-HT or its metabolite 5-hydroxy-indolacetic acid (5-HIAA) concentration in the brain stem of suicidal people. However, results are inconsistent since in other cerebral regions, such as the hypothalamus, cingulate and frontal cortex, no 5-HT or 5-HIAA concentrations have been found.

Validity of postmortem results is limited by methodological issues as postmortem interval length, age of subjects, lack of assessment of nutritional status of suicide victims, drug abuse, medication, and differences in psychiatric diagnosis.

Serotonin transporter and post-mortem studies

Serotonin transporters are localized in cell presynaptic membranes in raphe and serotonergic terminals projected to brain cortex.

Radioligand studies have shown the occurrence of high affinity binding sites for [³H]-imipramine in human brain. Because of their localization in serotonergic terminals and their likely participation in depression pathology, these binding sites have been suggested to be depression biomarkers.

Early studies reported a decrease in [³H]-imipramine binding to prefrontal cortex in suicide victims with previous depression, as well as in occipital cortex and hippocampus in depressed patients who died of natural causes. These findings have been confirmed by other compound studies including [³H]-citalopram which has been identified as a more selective ligand for the serotonin transporter.

A review by Purselle and Nemeroff of studies correlating depression, serotonin and suicide behavior found ambiguous data. These were likely due to methodological deficiencies such as a small sample size, deficient pairing criteria for control and treated groups, differences in radioligands, as well as disregarding comorbidity. These differences limit validation, comparison and interpretation of study results.

Serotonin receptors and postmortem studies

5-HT_{1A} receptors. A decrease in 5-HT_{1A} receptor density has been reported in suicidal depressed victims in the hippocampus, an important brain area for cognitive function. However, this receptor is highly sensitive to antidepressant treatment, which makes its determination rather ambiguous. On the other hand, no significant difference in brain cortex 5-HT_{1A} receptors has been found between non-suicidal and suicidal subjects.

5-HT_{1D} receptors affinity has been reported to be decreased in depressed patients.

5-HT₂ receptors. Several researchers have observed an increase in postsynaptic 5-HT₂ receptors in the frontal cortex and amygdala in suicidal depressed victims and depressed patients with no pharmacological treatment. An increase in 5-HT_{2A} receptors has been reported in prefrontal cortex of suicidal adolescents, as well

¹ División de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, y Hospital General, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México.

²Unidad de Investigación Médica en Farmacología (UIMF), Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México.

³Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, y Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. ⁴Departamento de Atención a la Salud, C.B.S. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, México.

Este trabajo forma parte del proyecto de Moreno J., para obtener el grado de Doctor en Ciencias Biológicas, en la Universidad Autónoma Metropolitana. *Correspondencia:* QFB Julia Moreno. Laboratorio Clínico, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Calzada México Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México DF. Teléfono: 56552811 ext. 311. e-mail: moreno@imp.edu.mx

Recibido primera versión: 17 de marzo de 2005. Recibido segunda versión: 31 de agosto de 2005. Aceptado: 8 de septiembre de 2005.

as higher levels of mRNA codifying for these receptors in prefrontal cortex and hippocampus.

Tryptophan, serotonin, melatonin and 5-hydroxy-indolacetic acid in biological fluids

Tryptophan in cerebrospinal fluid

Findings on tryptophan levels in cerebrospinal fluid are controversial, for both normal and low levels have been found in depressed patients.

Tryptophan in plasma

Using the hypothesis of a decreased tryptophan availability to explain a low serotonergic central activity in depressed patients does not stand due to different findings in levels of plasma-free tryptophan. Lower, normal and even higher levels of free tryptophan have been reported.

Tryptophan availability might be influenced by neutral amino acids competing to cross the blood-brain barrier. Brain tryptophan levels might be modified if the free tryptophan/neutral amino acids ratio is reduced. It has been observed that depressed patients receiving antidepressants experienced a depressive relapse after receiving a low-tryptophan diet and returned to the remission state on returning to a regular food intake. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors might play a role in tryptophan availability in some depressed patients.

Serotonin in cerebrospinal fluid

Serotonin levels in cerebrospinal fluid are very low; this difficult carrying out studies in depressed patients.

Serotonin in platelets

Methodological and clinical criteria may explain the controversial results on platelet serotonin levels, which have found to be increased, decreased or unchanged.

Serotonin in blood

As platelet serotonin content includes 99% blood serotonin, serotonin blood levels might reflect brain serotonin content. After using fluvoxamine, a specific serotonin-reuptake inhibitor, the serotonin concentration in whole-blood preparation of patients was strongly reduced. After treatment with an unspecific monoamine oxidase inhibitor, serotonin content was increased. Determination of 5-HT in whole blood preparation of patients treated with fluvoxamine might indicate a measure of drug compliance.

Serotonin in plasma

A significant decrease in plasma serotonin levels has been reported in depressed patients.

Melatonin in plasma

The melatonin synthesis use serotonin as building block. Melatonin have an important role in depression. It has been proposed that depressive states are a consequence of an inappropriate melatonin secretion. Therefore low plasmatic melatonin levels may be used as a biological marker for some types of depression.

5-HIAA in cerebrospinal fluid and plasma

5-HIAA, the major metabolite of 5-HT in plasma, has been suggested as a depression biomarker since cerebrospinal fluid 5-HIAA levels have found to be decreased in depressed patients. On the other hand, plasma 5-HIAA levels from untreated depressed

patients were found to be significantly negatively correlated with severity of depression, despite the fact that the origin of plasma 5-HIAA is largely peripheral.

5-HIAA in urine

Studies concerning urine 5-HIAA levels have been inconclusive in depression, likely due to the 5-HIAA urinary level variations from one day to another. Furthermore, the major fraction of 5-HIAA in blood as an intestinal precedence, therefore, blood 5-HIAA levels may not correlate with cerebral levels.

Conclusion

The serotonergic system seems to be the neurotransmission system whose variations may explain every clinical manifestation in depressed patients. However, interpretation of measurements of tryptophan, serotonin, and its metabolites in biological fluids as an index of brain serotonin availability and function is difficult to achieve, mainly due to methodological discrepancies.

Key-words: Depression, serotonin, 5-hydroxy-indolacetic acid, melatonin, platelets.

RESUMEN

La depresión es un trastorno del afecto que produce en las personas estados de ánimo que son habitualmente de abatimiento con tristeza o decaimiento. Se acompaña de algunos síntomas específicos como irritabilidad, ansiedad, pérdida o ganancia de apetito o peso, sentimientos de culpa, minusvalía y desesperanza. Generalmente provoca que las personas afectadas sean incapaces de afrontar sus actividades cotidianas. Asimismo, éstas pueden desarrollar deseos de muerte e ideas suicidas que ponen en peligro sus vidas.

Aunque en la patogénesis de la depresión se ha referido la participación de varios neurotransmisores, así como de diversos neuropeptidos, la serotonina (5-HT) ha sido la más estudiada. En esta revisión se analizan las investigaciones en que la serotonina interviene como factor bioquímico de vulnerabilidad a la depresión.

Estudios *post mortem*

Los resultados de los estudios *post mortem* son controvertidos, probablemente debido a problemas metodológicos como: un tamaño de muestra reducido, criterios deficientes de comparación entre controles y pacientes, diferencias de radioligandos en cada ensayo de unión y una mala estimación sobre la comorbilidad. Estas diferencias limitan la validación y la comparación de estos estudios entre sí.

Niveles de triptófano (TRP), serotonina (5-HT), melatonina (MEL) y ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) en fluidos biológicos

La medición de los niveles de triptófano y serotonina, así como de su metabolito (el ácido 5-hidroxiindolacético), en los fluidos biológicos como índices de la disponibilidad y la función de la serotonina cerebral, ha resultado difícil e incompleta. Sin embargo, los estudios en que se ha depletado el triptófano, han puesto de manifiesto la necesidad de mantener la integridad metabólica de la serotonina como un requisito indispensable para que pueda ocurrir la respuesta antidepressiva.

Por otro lado, la melatonina es sintetizada a partir de la serotonina

en la glándula pineal, y participa, entre otras funciones, en la sincronización de los ciclos luz-oscuridad. Este transmisor se ha relacionado con la depresión, pues se ha encontrado que algunos pacientes deprimidos presentan una inapropiada secreción de melatonina. También se ha sugerido que los bajos niveles plasmáticos de este producto metabólico de la serotonina, podrían servir como marcador biológico de rasgo en algunos tipos de depresión.

A pesar de la abundante información sobre el papel que cumple la serotonina en la depresión, hasta el momento se observan varias discrepancias tanto en los estudios *post mortem* como en el estudio de los niveles de serotonina y sus metabolitos, pues se requieren más evidencias para definir sus alcances y mostrar su utilidad clínica. Por tanto, para investigaciones futuras sería fundamental alcanzar un acuerdo respecto de los aspectos metodológicos, puesto que uno de los aspectos más evidentes como factor causal de las diferencias, en estudios con resultados divergentes, es el desarrollo individual del método.

Palabras clave: Depresión, serotonina, ácido 5-hidroxi-indolacético, melatonina, plaquetas.

INTRODUCCIÓN

Según Spitzer y cols. (1980), la depresión es un trastorno del afecto que produce en las personas estados de ánimo abatido con tristeza o decaimiento. Se acompaña de algunos síntomas específicos como irritabilidad, ansiedad, pérdida o ganancia de apetito o peso, sentimientos de culpa, minusvalía y desesperanza. Generalmente provoca que las personas afectadas sean incapaces de afrontar sus actividades cotidianas. Asimismo, éstas pueden desarrollar ideas de muerte o suicidas que ponen en peligro sus vidas.

Aunque se ha documentado la participación de varios neurotransmisores en la patogénesis de la depresión, la serotonina (5-HT) ha sido la más estudiada debido a que cumple un papel clave en la expresión de varias de las conductas asociadas con este trastorno. También se dice que este neurotransmisor desempeña un papel integral, aunque no exclusivo, en la patogénesis del trastorno.

En esta revisión se analizan investigaciones en que interviene la serotonina como factor bioquímico de vulnerabilidad a la depresión.

ESTUDIOS *POST-MORTEM*

Cuantificación de 5-HT y 5-HIAA

Diversos investigadores han reportado una disminución de las concentraciones de 5-HT en el tallo cerebral de sujetos suicidas (Shaw y cols., 1967; Lloyd y cols., 1974). También se ha reportado la disminución de su metabolito: el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) (Bourne y cols., 1968; Breskow y cols., 1976).

Sin embargo, existe una gran discrepancia en los resultados obtenidos en otras regiones cerebrales, ya que en varias investigaciones no se encontraron cambios en las concentraciones de 5-HT y/o de 5-HIAA en el hipotálamo ni en las cortezas cingular o frontal (Ohmori y cols., 1992; Arranz y cols., 1997). Con todo, un estudio reporta una disminución en las concentraciones de 5-HT en el putamen, el hipotálamo y el *globus pallidus*, así como de su metabolito en el núcleo *accumbens* (Korpi y cols., 1986).

La validez de los resultados *post mortem* se encuentra limitada por aspectos metodológicos como la duración del intervalo *post mortem*, la edad de las poblaciones estudiadas, el desconocimiento del estado nutricional del sujeto suicida, el consumo de fármacos y las diferencias para determinar el diagnóstico psiquiátrico, que generalmente es retrospectivo (Arranz y cols., 1997).

Estudios *post mortem* del transportador de captura de serotonina

Los transportadores de serotonina capturan este neurotransmisor del espacio sináptico. Se localizan en las membranas presinápticas de las células del núcleo del rafe y en la proyección de las terminales serotoninérgicas hacia la corteza cerebral (Cooper y cols., 1996).

El desarrollo de las técnicas de unión de radioligandos permitió demostrar la existencia de receptores con alta afinidad por la [³H]-imipramina en el cerebro humano (Langer y cols., 1981 [a, b]; Rehavi y cols., 1980). Por su localización en las terminales serotoninérgicas y su posible implicación en la patología de la depresión, se planteó que estos receptores podrían ser indicadores específicos de este trastorno.

Se han reportado disminuciones en la unión de [³H]-imipramina en la corteza prefrontal de pacientes suicidas con historial clínico de depresión (Crow y cols., 1984), así como en la corteza occipital y en el hipocampo de pacientes depresivos que murieron por causas naturales (Perry y cols., 1983). Estos hallazgos han sido confirmados por Leake y cols. (1991), quienes utilizaron [³H]-citalopram ([³H]-CTP), un radioligando más selectivo para el transportador de serotonina.

Sin embargo, tras considerar que el suicidio se correlaciona mucho con los síntomas depresivos, tomando en cuenta la participación de la 5-HT en la depresión, Purselle y Nemeroff (2003) revisaron 29 estudios de unión de radioligandos al transportador de serotonina en tejido de cerebro *post mortem* de víctimas suicidas comparadas con grupos controles. Así encontraron resultados controvertidos, ya que al usar [³H]-imipramina como radioligando, tres estudios refirieron un incremento de pegado al transportador, catorce reportaron un decremento al usar [³H]-imipramina, [³H]-paroxetina o [³H]-CN-imipramina y doce no reportaron

cambios en la unión al transportador de serotonina en víctimas de suicidio al usar [³H]-imipramina, [³H]-paroxetina, [³H]-CN-imipramina, o [³I]-RTI-55. Es posible que los factores metodológicos propios del uso de muestras *post mortem* generen esta discrepancia y compliquen la interpretación correcta de los resultados.

Estudios *post mortem* de los receptores serotoninérgicos

Receptor 5-HT_{1A}. En sujetos depresivos suicidas, se ha reportado una disminución de los receptores 5-HT_{1A} en el hipocampo, área de gran importancia para la función cognitiva (Shapira y cols., 1994; Cuenca y cols., 1996). Sin embargo, el inconveniente de la determinación de este receptor es su gran sensibilidad frente a la ingestión previa de antidepresivos. Se ha descrito una disminución de su afinidad por un mecanismo de inhibición competitiva debido a la presencia de antidepresivos tricíclicos (Arranz y cols., 1997).

Receptor 5-HT_{1D}. Se ha reportado una disminución de la afinidad de estos receptores en los pacientes con síntomas depresivos (Arranz y cols., 1997).

Receptor 5-HT₂. Varios investigadores han observado un aumento de los receptores serotoninérgicos postsinápticos 5-HT₂ en muestras de corteza frontal y amígdala de sujetos depresivos suicidas (Mann y cols., 1986; Arora y Meltzer, 1989) y de pacientes deprimidos sin tratamiento farmacológico. Pandey y cols. (2002) encontraron en víctimas suicidas adolescentes un aumento de la cantidad de receptores 5-HT_{2A} en la corteza prefrontal, así como mayores niveles de los RNA mensajeros que codifican para estos receptores en la corteza prefrontal y el hipocampo. Arora y Meltzer (1989), y Hrdina y cols. (1993) encontraron los mismos resultados en adultos suicidas.

TRIPTÓFANO (TRP), SEROTONINA (5-HT), MELATONINA (MEL) Y ÁCIDO 5-HIDROXI-INDOLACÉTICO (5-HIAA) EN FLUIDOS BIOLÓGICOS

TRP en LCR. Se ha reportado que los niveles de TRP en líquido cefalorraquídeo (LCR) son menores en sujetos con depresión, comparados con los niveles de sujetos control. Aunque Bridges y cols. (1976) reportaron niveles bajos de TRP en LCR de pacientes deprimidos, Aschroff y cols. (1973) encontraron niveles normales de este aminoácido en LCR de enfermos deprimidos.

TRP en plasma. Se ha propuesto que una reducción de la disponibilidad del TRP podría causar la disminución de la actividad serotoninérgica central de sujetos deprimidos. Considerando esta hipótesis, se han realizado varias investigaciones en que se han determinado los niveles plasmáticos de TRP libre, forma en que

este aminoácido atraviesa la barrera hematoencefálica. También se ha reportado la reducción de los niveles plasmáticos de TRP libre en pacientes deprimidos (Ohmori y cols., 1992; Arranz y cols., 1997), lo que indica una disminución de la disponibilidad de este aminoácido. Sin embargo, otros autores no confirmaron este hallazgo (Ryley y Shaw, 1976; Moller y cols., 1979), y en un estudio encontraron incluso niveles más elevados de TRP libre en pacientes deprimidos (Niskanen y cols., 1976). Esta discrepancia ha limitado la confirmación de la hipótesis inicial.

También se ha estudiado la posibilidad de que la disponibilidad de este aminoácido pueda estar influenciada por la concentración de aminoácidos neutros que compiten por atravesar la barrera hematoencefálica (Fernstrom y Wurtman, 1972). En condiciones normales, los cambios en la concentración de estos aminoácidos dentro del rango fisiológico no afectan de forma significativa los niveles cerebrales de triptófano. Aun así, estos últimos podrían modificarse si la relación triptófano libre/aminoácidos neutros se reduce de forma significativa, situación que han reportado varios autores (Cowen y cols., 1989; Cuenca y cols., 1996).

Por otro lado, se observó que, cuando se depletaba el TRP de forma experimental por la administración de una dieta especial -suplementada con dosis elevadas de aminoácidos neutros-, los pacientes deprimidos en fase de remisión recayeron rápidamente, a pesar de que mantenían su tratamiento con fármacos antidepresivos (imipramina, fluoxetina o fluvoxamina). En cambio, cuando se les administró un suplemento de TRP, los pacientes recuperaron rápidamente el estado eutímico (Delgado y cols., 1990, 1994). Esto sugiere que las alteraciones agudas en la disponibilidad cerebral de 5-HT pueden alterar el estado de ánimo de un individuo. Las investigaciones revisadas sugieren que una serie de factores cinéticos y dinámicos pueden ser responsables de la disminución en la disponibilidad y utilización del TRP en algunos pacientes deprimidos.

5-HT en LCR. Debido a los niveles tan bajos de serotonina en el LCR obtenido por punción lumbar (su concentración está muy cercana al límite de detección), son prácticamente nulos los datos sobre sus concentraciones en pacientes deprimidos (Artigas y cols., 1985; Cuenca y cols., 1996).

5-HT en plaquetas. Algunos investigadores reportaron que la 5-HT se encuentra disminuida en las plaquetas de sujetos con depresión (Le Guan-Bui y cols., 1983; Quintana, 1992). Sin embargo, otros reportaron un incremento (Mück-Seler y cols., 1991), en tanto que otros más no reportaron diferencias (Shuttleworth y O'Brien, 1981; Corona y cols., 1982). Estas discrepancias pueden deberse a la forma de aislamiento de las

plaquetas, al método usado para su detección, a los valores de referencia tomados como normales por los diferentes autores y a las variaciones de los criterios clínicos de un estudio al otro.

5-HT en sangre. Kremer y cols. (1990) refieren que, aunque las plaquetas son consideradas como un modelo válido para el estudio de recaptura, almacenamiento y liberación de 5-HT por las neuronas, es difícil interpretar la medición de los niveles de 5-HT en plaquetas debido a la heterogeneidad plaquetaria, a la susceptibilidad de la 5-HT plaquetaria a influencias externas y a la controversia sobre el contenido verdadero de 5-HT en el plasma rico en plaquetas (PRP). Estos autores recomiendan realizar las determinaciones de serotonina en sangre sin tratamiento previo y, debido a que el contenido de la 5-HT plaquetaria comprende 99% de serotonina de la sangre, se puede considerar como un reflejo adecuado del contenido de serotonina cerebral. Los niveles de 5-HT en sangre se han reportado disminuidos en pacientes deprimidos sin tratamiento en comparación con un grupo control (Cleare, 1997). Respecto al comportamiento de los niveles de 5-HT en sangre y el tratamiento antidepressivo, se ha reportado que la medición del nivel de 5-HT en sangre puede servir como indicador del efecto de dichos medicamentos, ya que después del tratamiento con inhibidores de la recaptura de 5-HT se redujeron significativamente los niveles de 5-HT, mientras que, cuando se administraron inhibidores de la monoamino-oxidasa, se incrementaron los niveles de 5-HT en la fracción de sangre total (Kremer y cols., 1990).

5-HT en plasma. Artigas y cols. (1985) y Ortiz y cols. (1988) determinaron que una fracción pequeña de 5-HT se encontraba en forma libre en el compartimiento plasmático. Sarrias y cols. (1987) y Pérez y cols. (1998) reportaron una disminución significativa de los niveles de 5-HT plasmática en pacientes que presentaban trastorno depresivo mayor con melancolía, sin que sus niveles se modificaran por el tratamiento.

Melatonina en plasma

Lewy y cols. (1982) sugieren que la depresión es una consecuencia de una inapropiada secreción de MEL, y otros autores han sugerido que los niveles plasmáticos bajos de MEL pueden ser usados como marcador biológico de rasgo de algunos tipos de depresión (Wetterberg y cols., 1990; Brown y cols., 1985). Por su parte, Crasson y cols. (2004) sugieren que la producción de melatonina se encuentra desfasada en la depresión mayor.

Estudios en animales han demostrado cambios estacionales en la función inmune que parecen estar mediados por la MEL, y se ha hipotetizado que el incremento estacional en las citocinas proinflamatorias

es crítica para la patofisiología del síndrome afectivo estacional (Lam y cols., 2004).

5-HIAA en líquido cefalorraquídeo y plasma. El ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), metabolito de la serotonina, se ha considerado como un indicador de la liberación de serotonina en el tejido cerebral. Meltzer y Lowry (1987) encontraron que varios factores pueden afectar los niveles de 5-HIAA. Otros investigadores han usado esta medición para evaluar la actividad serotoninérgica central en pacientes deprimidos, en los que han encontrado una disminución de los niveles de 5-HIAA en el LCR; lo anterior sugiere una alteración en la síntesis o en el metabolismo de la 5-HT (Agren, 1980; Roy y cols. 1989). Asberg y cols. (1976) encontraron que, aunque algunos de los sujetos deprimidos tuvieron niveles de 5-HIAA similares a los controles, 40% de los pacientes presentaba niveles significativamente más bajos. Además, este grupo mostraba una mayor tendencia al suicidio y empleaba métodos más violentos. A su vez, Meltzer (1989) encontró que los niveles plasmáticos de 5-HIAA de pacientes deprimidos no medicados correlacionan inversamente con la gravedad de la depresión, así como con síntomas depresivos específicos (culpabilidad, insomnio, desesperanza), por lo que sería posible considerarlos como marcadores biológicos. No obstante, otros autores no encontraron diferencias entre pacientes deprimidos y controles (Korf y cols., 1983; Roy y cols., 1985). Esta discrepancia podría ser indicativa de una anomalía serotoninérgica central en algún subgrupo de pacientes. Sin embargo, esta posible explicación requeriría más evidencias que la sustentaran. No se puede sostener sólo a raíz de los resultados obtenidos de las concentraciones de 5-HIAA en LCR, ya que, si bien una parte de 5-HIAA en LCR deriva del metabolismo cerebral de 5-HT, la otra parte se origina espinalmente y su concentración puede variar mucho de un día a otro (Cuenca y cols., 1996).

5-HIAA en orina. Los niveles de 5-HIAA en orina no han reportado resultados concluyentes. En este sentido, Pare y Sandler (1959) reportaron una disminución, Tissot (1962) documentó un incremento y Cazullo y cols. (1966) no encontraron ninguna diferencia, lo que puede deberse a la variación de los niveles urinarios de 5-HIAA de un día a otro. A lo anterior se suma el hecho de que la mayor parte del 5-HIAA fuera del sistema nervioso (en sangre u otros fluidos) es de origen intestinal, y por esto sus niveles no se correlacionan con los niveles cerebrales (González Pinto y cols., 1994).

CONCLUSIONES

Aunque el sistema serotoninérgico no es el único sistema afectado en los pacientes deprimidos, parece ser el

sistema de neurotransmisión cuyas alteraciones pueden explicar la mayoría de las manifestaciones clínicas que presentan los sujetos deprimidos. Además, la evidencia muestra que este sistema es indispensable para la mejoría clínica de los sujetos en tratamiento, dado que la depleción del precursor triptófano elimina la posibilidad de mejoría, aun con tratamiento farmacológico adecuado. Este trabajo muestra que la evidencia experimental ha sido difícil, ya que a pesar de la abundante información sobre el papel de la serotonina en la depresión, se observa discrepancia en los resultados encontrados por lo que se requiere de mayores evidencias para definir sus alcances y mostrar su utilidad clínica.

REFERENCIAS

- AGREN H: Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid, II: suicide. *Psychiatry Res*, 3:225-236, 1980.
- ARORA RC, MELTZER HY: Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT₂ binding sites in the frontal of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry*, 146:730-736, 1989.
- ARRANZ B, BLENNOW K, ERIKSSON A, MANSSON JE, MARCUSSON J: Serotonergic, noradrenergic and dopaminergic measures in suicide brains. *Biol Psychiatry*, 41: 1.000-1.009, 1997.
- ARTIGAS F, SARRIAS MJ, MARTINEZ E, GELPI E: Serotonin in body fluids: characterization of human plasmatic and cerebrospinal fluid pools by means of a new HPLC method. *Life Sci*, 37:441-447, 1985.
- ASBERG M, TRASKMAN L, THOREN P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*, 33:1193-1197, 1976.
- ASCHROFT GW, BLACBURN JM, ECCLESTON D: Changes on recovery in the concentrations of tryptophan and the biogenic amine metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with affective illness. *Psychol Med*, 3:319-325, 1973.
- BOURNE HR, BUNNEY WE JR, COLBURN RW: Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindole-acetic acid in the hind-brains of suicidal patients. *Lancet*, 1:805-808, 1968.
- BRESKOW J, GOTTFRIES CG, ROOS BE: Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: postmortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatr Scand*, 53:7-20, 1976.
- BRIDGES PK, BARLETT JR, SEPPING P, Kantamaneni BD, Curzon G: Precursors and metabolites of 5-hydroxytryptamine and dopamine in the ventricular cerebrospinal fluid of psychiatric patients. *Psychol Med*, 6:399-405, 1976
- BROWN R, KOCSIS JH, CAROFFS S, AMSTERDAM J y cols.: Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry*, 147:8.211-8.216, 1985.
- CAZULLO CL, MANGONI A, MASCHERPA G: Tryptophan metabolism in affective psychosis. *Br J Psychiatr*, 112:157-162, 1966.
- CLEARE AJ: Reduced whole blood serotonin in major depression. *Depression Anxiety*, 5:108-111, 1997.
- COOPER J, BLOOM F, ROTH R: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed. Oxford University Press, Nueva York, 1996.
- CORONA GL, CUCCHI ML, SANTOGONISTO G: Blood noradrenaline and 5-HT levels in depressed women during amitriptyline or lithium treatment. *Psychopharmacology*, 77:236-241, 1982.
- COWEN PJ, PARRY-BILLINGS M, NEWSHOLME EA: Decreased plasma tryptophan levels in major depression. *J Affect Disord*, 16:27-31, 1989.
- CRASSON M, KJIRI S, COLIN A, KJIRI K y cols.: Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 29(1):1-12, 2004.
- CROW TJ, CROSS AJ, COOPER SJ: Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the patients with Alzheimer-type dementia and depression and suicides. *Neuropharmacology*, 23:1.561-1.569, 1984.
- CUENCA E, COULLAUT-JAUREGUI, LOPEZ-MUÑOZ F, ALAMO C: Serotonina y depresión. *Psiquiatría Biológica*, 3(2):53-70, 1996.
- DELGADO PL, CHARNEY DS, PRICE LH, AGHAJANIAN GK y cols.: Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*, 47:411-418, 1990.
- DELGADO PL, PRICE LAWRENCE HP, MILLER HL, SALOMON RM y cols.: Serotonin and the Neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 51:865-874, 1994.
- FERNSTROM JD, WURTMAN RJ: Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science*, 178:414-416, 1972.
- GONZALEZ-PINTO ARRILLAGA A, EZCURRA J, GUTIERREZ M: Función serotoninérgica y depresión. En: Gutierrez M, Escurra J, Pichot P (eds.). *Avances en Psicofarmacología*. Monografías de Neurociencias. Ediciones en Neurociencias, 205-225, México, 1994.
- 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 in cortex and amygdala. *Brain Res*, 614(1-2):37-44, 1993.
- KORF J, VAN DEN BURG W, VAN DEN HOOFDACKER RH: Acid metabolites and precursor amino acids of 5-hydroxytryptamine and dopamine in affective and other psychiatric disorders. *Psychiatr Clin*, 16:1-16, 1983.
- KORPI ER, KLEINMAN JE, GOODMAN SI: Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in brain of suicide victims: comparison in chronic schizophrenic patients with suicide as cause of death. *Arch Gen Psychiatry*, 43:594-600, 1986.
- KREMER HPH, GOEKOOP JG, VAN KEMPEN V: Clinical use of the determination of serotonin in whole blood. *J Clin Psychopharmacology*, 2(10):83-87, 1990.
- LAM RW, SONG C, YATHAM LN: Does neuroimmune dysfunction mediate seasonal mood change in winter depression? *Med Hypotheses*, 63(4):567-573, 2004.
- LANGER SZ, GALZIN A-M: Studies on the serotonin transporter in platelets. *Experientia*, 44:127-130, 1988
- LANGER SZ, JAVOY-AGID F, RACIMAN R, BRILEY M, AGID Y: Distribution of specific high-affinity binding sites for [³H]-imipramine in human brain. *J Neurochem*, 37:267-271, 1981
- LE GUAN-BUI KM, PLAISANT O, LEBOYER M, GAY C y cols.: Reduced platelet serotonin in depression. *Psychiatr Res*, 13:129-139, 1983.
- LEAKE A, FAIRBAIRN AF, MCKEITH IG, FERRIER IN: Studies on the serotonin uptake binding site in major depressive disorder and control post-mortem brain: neurochemical and clinical correlates. *Psychiatry Res*, 39:155-165, 1991.
- LEWY AJ, KERN HE, ROSENTHAL NE, WEHR TA: Bright artificial light treatment of a manic depressive patient

- with seasonal mood cycle. *American J Psychiatry*, 139:1496-1498, 1982.
33. LLOYD KG, FARLEY IJ, DECK JHN: Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 2:387-397, 1974
 34. MANN JJ, STANLEY M, MC BRIDE PA, MCEWEN BS: Increased serotonin₂ and beta – adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 43:954-959, 1986.
 35. MELTZER HY, LOWRY MT: The serotonin hypothesis of depression. En: Meltzer HY (ed.). *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*. Raven Press, 513-526, Nueva York, 1987.
 36. MELTZER HY: Serotonin dysfunction in depression. *Br J Psychiatry*, 155:25-31, 1989.
 37. MOLLER SE, KIRK L, HONORE P: Free and total plasma tryptophan in endogenous depression. *J Affect Dis*, 1:69-76, 1979.
 38. MUCK-SELER D, JAKOVLJEVIC M, DEANOVIC Z: Effect of antidepressant treatment on platelet 5-HT content and relation to therapeutic outcome in unipolar depressive patients. *J Affective Disorders*, 23:157-164, 1991.
 39. NISKANEN P, HUTTUNEN M, TAMMINEN T, JAASKELAINEN J: The daily rhythm of plasma tryptophan and tyrosine in depression. *Br J Psychiatry*, 128:67-73, 1976.
 40. OHMORI T, ARORA R, MELTZER H: Serotonergic measures in suicide brain: the concentration of 5-HIAA, HVA and tryptophan in frontal cortex of suicide victims. *Biol Psychiatry*, 32:57-71, 1992.
 41. ORTIZ J, ARTIGAS F, GELPI E: Serotonergic status in human blood. *Life Sci*, 43:983-990, 1988.
 42. PANDEY GN, DWIVEDY Y, RIZAVI HS, REN X y cols.: Higher expression of serotonin 5-HT_{2A} receptor in the postmortem brain of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry*, 159(3):419-429, 2002.
 43. PARE CMB, SANDLER M: A clinical and biochemical study of a trial of iproniacid in treatment of depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 22:247-251, 1959.
 44. PEREZ V, BEL N, CELADA P, ORTIZ J y cols.: Relationship between blood serotonergic variables, melancholic traits and response to antidepressant treatments. *J Clin Psychopharm*, 18:222-230, 1998.
 45. PERRY EK, MARSHALL EF, BLESSED G: Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. *Br J Psychiatry*, 142:188-192, 1983.
 46. PURSELLE DC, NEMEROFF CHB: Serotonin transporter: A potential substrate in the biology of suicide. *Neuropsychopharmacology*, 28:613-619, 2003.
 47. QUINTANA J: Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression: clinical, therapeutic and biological correlations. *J Affect Disord*, 24:55-62, 1992.
 48. REHAVI M, PAUL SM, SKOLNICK P: Demmostration of specific high affinity binding sites for [³H]-imipramine in human brain. *Life Sci*, 26:2.273-2.279, 1980.
 49. RILEY GJ, SHAW DM: Total and non-bound tryptophan in unipolar illness. *Lancet*, 2:1.249, 1976.
 50. ROY A, DEJONG J, LOMMPO M: Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 46:609-612, 1989.
 51. ROY A, PICKARD D, LINNOILA M, DORAN AR y cols.: Cerebrospinal fluid monoamine and monoamine metabolite concentrations in melancholia. *Psychiatry Res*, 15:281-292, 1985.
 52. SARRIAS MJ, ARTIGAS F, MARTINEZ E, GELPI E y cols.: Decreased plasma serotonin in melancholic patients: A study with clomipramine. *Biol Psychiatry*, 22:1429-1438, 1987.
 53. SHAPIRA B, NEWMAN M, LERER B: Serotonergic mechanisms in depression: clinical insights and biological correlates. *Isr J Med Sci*, 30:162-167, 1994.
 54. SHAW DM, CAMPS FE, ECCLESTON EG: 5-hydroxytryptamine in the hind brains of depressive suicides. *Br J Psychiatry*, 113:1.407-1.411,1967.
 55. SHUTTLEWORTH RD, O'BRIEN JR: Intraplatelet serotonin and plasma 5-hydroxyindoles in health and disease. *Blood*, 57:505-509, 1981.
 56. SPITZER RL: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSMIII*. (Tercera edición) American Psychiatric Association. Washington, 1980.
 57. TISSOT R: Connaissances experimentales sur les monoamines et quelques syndromes psychiatriques. En: *Monoamines et System Nerveux Central*. Ajuriaquerra, 169-207, Ginebra, 1962.
 58. WETTERBERG L, BECK-FRIIS J, KKJELLMAN B: Melatonin as a marker for a subgroup of depression in adults. En: Shafii LS (ed.). *Biological Rhythms, Mood Disorders, Light Therapy, and the Pineal Gland*. American Psychiatric Press, 70-95, Washington, 1990.