

Administración de 0.2 mg/kg de naloxona a pacientes con depresión mayor y a sujetos controles

Alfonso Martín del Campo Laurents*, Jonathan Dowson**, Joe Herbert**, Eugene Paykel**

Summary

The diurnal variation of the opioid-receptor blockade in relation to the mood and endocrine functions in 8 female depressed subjects (RDC) and 8 matched controls was investigated. The i.v. administration of 0.2 mg/kg naloxone in a bolus twice a day (9:00 and 18:00 hrs) was done in a single-blind, cross-over, controlled design. Before and after each infusion, mood was assessed with the POMS and a visual analogue scale, and blood samples were obtained every 15 minutes to measure ACTH, cortisol and LH plasma levels. Blood pressure and pulse were monitored every 30 minutes. Cortisol basal levels were significantly higher both in the morning and afternoon in the depressed patients group. There was a rise in ACTH, cortisol, and LH naloxone-induced, and also a dysphoric response in both groups. However, the naloxone-induced dysphoric effect was significantly higher in the depressed group, with a cortisol blunted-response in the afternoon compared to the control group, but there were no differences in the ACTH response. In general terms, the depressed subjects showed a higher sensitivity to naloxone administration, while the cortisol blunted-response may represent a "ceiling effect"; this observation has not been described previously. These results suggest that the endogenous opioid system rhythmicity could be related with the mood and HPA-axis alterations found in depression, and more specifically in the opioid-adrenergic interactions.

Resumen

En este estudio, se investigó la variación diurna del bloqueo opiáceo en la función afectiva y endócrina, en 8 sujetos femeninos con depresión mayor (RDC), y 8 sujetos normales apareados en edad y sexo. Se administró la dosis de 0.2 mg/kg de naloxona en bolos intravenosos, a dos horas del día (0900 y 1800 horas) en un diseño ciego-sencillo, cruzado y comparativo. Antes y después de cada infusión, el afecto fue evaluado utilizando el *Profile of Mood Scales* (POMS) y una escala visual análoga (VAS), con muestras de sangre, obtenidas a intervalos de 15 minutos. Se determinaron los niveles plasmáticos de cortisol, ACTH y LH. También fueron monitoreados la presión sanguínea y el pulso. Los niveles basales de cortisol tanto en la mañana como en la tarde, mostraron valores significativamente mayores en los pacientes deprimidos, en comparación con los sujetos normales. La administración de naloxona provocó un aumento en los niveles plasmáticos de ACTH, cortisol y LH, y un efecto disfórico tanto en los pacientes deprimidos como en los sujetos normales. Sin embargo, este efecto disfórico fue significativamente más marcado en los pacientes deprimidos, con una respuesta de cortisol significativamente menos pronunciada (respuesta aplanada) durante la tarde, en comparación con los sujetos de controles; mientras que no se observaron diferencias en la respuesta de ACTH entre los dos grupos. En general, los sujetos deprimidos mostraron una sensibilidad aumentada a la administración de naloxona, mientras que la respuesta aplanada del cortisol podría ser interpretada como un "efecto de techo"; esta observación no ha sido reportada previamente. Estos resultados sugieren que la ritmicidad del sistema endógeno opiáceo podría tener relación con las alteraciones en la modulación del e-HPA y con las alteraciones del estado de ánimo en los pacientes deprimidos; y más específicamente en la relación a la interacción opiácea; y más específicamente en la relación a la interacción opiácea-noradrenérgica.

* Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco 14370, México, D.F.

** Department of Psychiatry and Anatomy. Universidad de Cambridge, Inglaterra

Introducción

Existe una controversia acerca del papel del sistema de endógeno opiceo (SEO) en los síndromes depresivos. Algunos autores apoyan la hipótesis de que existe una hiperactividad del SEO en la depresión; por ejemplo, se ha reportado que algunos pacientes con síndrome depresivo presentan niveles aumentados de beta-endorfina en el líquido cerebrospinal (LCE)¹; su tolerancia al dolor es mayor que en los sujetos normales² y se ha observado que la ciclazocina, un agonista-antagonista, tiene un efecto antidepressivo³. En contraste, Byck ha propuesto la hipótesis de que el SEO es deficiente en el trastorno depresivo mayor, e hiperactivo en la manía.⁴ Además de esto, la administración de dosis altas de naloxona (2.0 mg/kg) a pacientes con depresión mayor, produjo un empeoramiento estadísticamente significativo en los signos evaluados y en los síntomas subjetivos de la depresión en los pacientes deprimidos comparados con los sujetos normales. Los autores interpretaron que los pacientes deprimidos, tienen una sensibilidad aumentada a los efectos afectivos y conductuales inducidos por la administración de naloxona⁵, aún más, existen reportes de que la administración de dosis bajas de naloxona a diferentes tipos de pacientes deprimidos, no produce una mejoría en su condición clínica. La administración de inyecciones repetidas de naloxona (0.4-0.8 mg) no fueron efectivas en 5 pacientes con depresión mayor, aunque las inyecciones redujeron los niveles de ciertos opiáceos endógenos en el LCE.¹ En otro estudio, 4 pacientes con enfermedad depresiva mayor recibieron dosis de naloxona entre 0.4 y 0.6 mg sin cambios consistentes observables.² El profesor Emrich y sus colaboradores (1979) administraron 4.0 mg de naloxona a 3 pacientes con depresión involutiva en un diseño dobleciego, controlado con placebo, y cruzado, no observándose ningún efecto antidepressivo.⁶ Sin embargo, el uso de una dosis tan pequeña pudo no haber sido suficiente para provocar una respuesta afectiva. Poniendo estas observaciones juntas, parece ser que los hallazgos antes mencionados son más consistentes con la hipótesis de que existe un SEO hipoactivo en algunas formas de depresión.

Por otro lado, existen varias anormalidades neuroendócrinas en algunos grupos de pacientes con síndrome depresivo, tales como la hipercortisolemia, y en un subgrupo de pacientes con depresión mayor, un escape temprano del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (e-HPA) de la supresión inducida por dexametasona.⁷ Aún más, Zis y cols.,⁸ encontraron que la morfina induce una supresión de los niveles de cortisol plasmático en sujetos normales, mientras que los pacientes deprimidos mostraron un escape temprano a esta supresión inducida por morfina comparados con los sujetos normales. Por otro

lado, nosotros encontramos que la naloxona produce un aumento dosis-dependiente en los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol,⁹ esta observación es consistente con otros reportes.^{10,11,12} Sin embargo, la administración de 10 mg/dosis de naloxona, antes y después de un tratamiento con clomipramina, produjo un aumento inducido por naloxona en los niveles plasmáticos de cortisol y de beta-endorfina; la única diferencia endócrina significativa entre los resultados pre- y post clomipramina fueron los valores de los niveles basales y máximos de cortisol, los cuales estaban elevados antes de la terapia antidepressiva. Esto sugiere que el receptor opiáceo no estuvo alterado en los pacientes con depresión ni alterado por la medicación antidepressiva.¹³

Ha sido usual la realización de las pruebas neuroendócrinas a una hora establecida en la mañana, y al parecer no se ha intentado el estudio de los efectos de la hora del día. Tal abordaje tendría el mérito de entender la relación entre los ritmos circadianos, la función neuroendócrina, el afecto y los diferentes sistemas de neurotransmisores involucrados, dadas las variaciones diurnas del afecto encontradas en algunos tipos de depresión y variaciones diurnas en la función hormonal, tanto en pacientes deprimidos como en sujetos normales. Aunque no existen reportes de la administración de naloxona a diferentes horas del día, en pacientes deprimidos, sí hay reportes de variaciones diurnas de la sensibilidad al dolor, lo cual se describió como un efecto hiperalgésico inducido por la naloxona más marcado en la mañana en sujetos normales.¹⁴ Además, el grupo del profesor Grossman, en un estudio con sujetos normales en el que se administró naloxona en tres horas diferentes del día, encontraron que la ACTH, la beta-LPH, y el cortisol, mostraron una elevación rápida y pronunciada inducida por la naloxona utilizando una dosis intermedia (16 mg/dosis). La respuesta a las 23:00 horas fue significativamente menos pronunciada que la de las 9:00 y 18:00 horas.¹⁵ Estos hallazgos podrían correlacionarse con el hecho de que un subgrupo de pacientes con depresión mayor muestran una variación diurna de algunos de los síntomas depresivos así como con el ritmo diurno que exhiben los opiáceos endógenos en relación a la modulación neuroendócrina que ejercen.

Por lo tanto, nosotros hemos investigado las respuestas afectiva y neuroendócrina en relación a la hora del día (am-pm) después de una infusión de 0.2 mg/kg de naloxona a un grupo de pacientes con depresión mayor y a sujetos normales apareados en sexo y edad, como parte de un proyecto en que se utilizarán diferentes dosis de naloxona. Además, se hizo el intento de relacionar estas respuestas con los rasgos de personalidad, con el objeto de estudiar los efectos inducidos por la naloxona y la variación individual. Específicamente, hemos estudiado si la infusión de naloxona a pacientes deprimidos y a

sujetos normales es capaz de inducir cambios afectivos y endócrinos medibles que fueran diferentes a los relacionados con la administración de solución salina a dos horas diferentes del día.

Material y métodos

Sujetos

Pacientes deprimidos: se estudiaron 7 pacientes del sexo femenino con depresión mayor (RDC), con una edad promedio de 48.0 ± 4.1 s.e.m. años, con un peso de 64.2 ± 2.8 s.e.m. kg, y con un intervalo entre pruebas de 1.3 ± 0.18 s.e.m. días. Una paciente de 45 años fue reclutada pero no terminó el estudio, sus datos no están incluidos. Las pacientes fueron internas durante ambas pruebas. No tuvieron historia de enfermedad física, o de abuso de drogas o de alcohol, y permanecieron por lo menos 7 días sin tratamiento farmacológico previo al estudio. La única medicación permitida una vez incluidas en el estudio fue temazepam por la noche; sin embargo, las noches anteriores al estudio no se administró ningún medicamento. Todas dieron su consentimiento por escrito.

Sujetos controles apareados: se estudiaron 7 pacientes del sexo femenino con una edad promedio de 48.3 ± 4.0 s.e.m. años, con un peso de 75.1 ± 8.9 s.e.m. kg y con un intervalo entre pruebas de 2.4 ± 0.7 s.e.m. días. (Ver cuadro 1 para datos de la muestra).

Diseño del estudio: los sujetos recibieron 0.2 mg/kg de naloxona o solución salina en un diseño ciego-sencillo, controlado con placebo y con sujetos apareados y cruzado.

Procedimiento: antes de los dos estudios, los sujetos visitaron el laboratorio para familiarizarse. Fueron admitidos para el estudio a las 07:00 hrs después de un desayuno ligero. No se permitió ni tabaco ni caféina durante el periodo de estudio. A las 07:15 hrs se colocó una cánula en una vena adecuada del antebrazo en cada uno de los días de estudio. Se escogió el brazo no-dominante para la colocación de la cánula con el objeto de permitirle al sujeto el contestar los diferentes cuestionarios.

Cada sujeto fue estudiado en dos días, con una separación el uno del otro de no mayor de 1-7 días. En cada día, ya sea naloxona o solución salina fue administrada en las mañanas, seguido del compuesto alternativo en las tardes. El orden de las infusiones fue el contrario en el segundo día de estudio, y el régimen diario fue balanceado entre los sujetos. La infusión de clorhidrato de naloxona (0.2 mg/kg) disuelta en solución salina estéril o de solución salina (10ml), se realizó a las 09:00 o a las 18:00 hrs durante 1 minuto. Los sujetos fueron ciegos a las soluciones que se infundían. Cada sujeto fue utilizado como su propio control al tener administraciones sucesivas de naloxona y solución salina, o viceversa. A los sujetos se les permitió ver películas de video (con un bajo contenido de violencia, sexo, o estrés en general) o leer durante las pruebas, pero no se les permitió dormir.

Mediciones psicométricas: todos los sujetos contestaron el *Eysenck Personality Inventory* (EPI) antes de la primera prueba. La versión corta del *Profile of Mood Scale* (POMS) se aplicó 15 minutos antes de las infusiones, y a los 5, 60, 105, 150 y 180 minutos después de las infusiones en cada estudio. Se utilizaron tres versiones diferentes para evitar que respondieran automáticamente. Se aplicó una escala visual análoga (VAS) 15 minutos antes de las infusiones y a los 30, 90 y 150 minutos después de éstas. La VAS tenía 10 subescalas (depresión, ansiedad, felicidad, tristeza, somnolencia, relajación, capacidad de concentración, tensión, fatiga y enojo) en una línea análoga de 100mm. Todas las pruebas fueron realizadas en presencia de un investigador. Además, se les pidió a todos los sujetos que entregaran un reporte escrito (en un lapso corto de tiempo) de sus experiencias en cada uno de los experimentos. Estos incluían, no sólo sus sentimientos y sensaciones durante los estudios, sino que también se notaron cambios en su estado de ánimo o patrón de sueño después de los días de estudio.

Obtención de muestras sanguíneas y parámetros cardiovasculares: las muestras sanguíneas (5 o 25 ml) se obtuvieron a los 30, 15 y 5 minutos antes de las infusiones, y después de éstas a intervalos de 15 minutos, empezando a los 5 minutos y finalizando a los 180 minutos. La sangre obtenida se colocó en tubos con litio-heparina y se transportó a un refrigerador a 4° C, después se centrifugó por 15 minutos a 3000g y se separó el plasma en

CUADRO 1
Datos de la muestra

Sujetos	Edad	Peso	Intervalo	Clinical	Hamiton
				Interview	Depresión
Pacientes	47.6ñ 3.5a	63.7ñ2.4 kg.	1.2ñ0.2d	93.7ñ4.6*	29.4ñ0.8*
Controles	48.3ñ4.0a	75.1ñ8.9 kg	2.4ñ0.2d	40.0ñ2.0	14.5ñ1.2

*t, p < 0.0001

alicuotas de 1 ml; posterior a esto, los alicuotas se congelaron a -70° hasta el día del análisis. Se tomó la presión sanguínea y el pulso 15 y 5 minutos antes de las infusiones, y a los 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos después de éstas.

Ensayos: en ambos estudios las muestras fueron analizadas por radioinmunoensayo (RIA) para la determinación de cortisol después de una extracción con etanol (variaciones de 3.6% intra- y 11.3% inter-ensayo). La ACTH (variaciones de 5.0% intra- y 5.7% interensayo) y la LH (variaciones de 14.4% intra y 80.1% interensayo) fueron determinadas por ensayo inmunorradiométrico (IRMA).

El cortisol y la LH fueron medidos en todas las muestras, la ACTH en las muestras tomadas 10 minutos antes, y 5 y 30 minutos después de las infusiones. En el estudio 2, la arginina vasopresina (AVP) fue medida por RIA en las muestras obtenidas 15 minutos antes, y 15 y 45 minutos después de las infusiones.

Análisis estadístico: los datos del estudio se analizaron por separado. Se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas para cada variable, utilizando la hora del día (e.g.am/pm), las horas de evaluación y el tratamiento (naloxona/salina) como factores de las medidas repetidas y el orden de los tratamientos como factor de agrupamiento. Las observaciones basales se incluyeron en el análisis como horas de mediciones ordinarias; los análisis en los cuales se utiliza el valor basal como covarianza o cambios a partir del valor basal agregan un nivel de complejidad a las evaluaciones estadísticas sin proveer ninguna observación adicional en los hallazgos del estudio. Los residuos de cada análisis fueron examinados, a partir de lo cual se realizó una transformación normalizadora adecuada determinada por el procedimiento de Box-Cox, si esto era requerido. Los términos significativos de los cuadros del análisis de varianza fueron examinados gráficamente y con una prueba de comparaciones múltiples apropiada. Las correlaciones entre las variables se calcularon utilizando el coeficiente de correlación de Pearson (después de la aplicación de cualquiera de las transformaciones normalizadoras requeridas). Todos los valores se expresan en media \pm errores estándar de la media. El nivel de significancia estadística fue al nivel convencional del 5%. Todos los cálculos computarizados se realizaron utilizando los paquetes computacionales Glim 3.77, BMDP, y Statview. La asesoría de la metodología estadística se obtuvo de Brian Farangher, del Departamento de Estadística Médica del Hospital Universitario de Manchester-Sur "Hospital Withington".

Resultados

Los resultados del *Eysenck Personality Inventory* fueron los siguientes: sujetos normales: EPI-E = 11.9 ± 1.5 ,

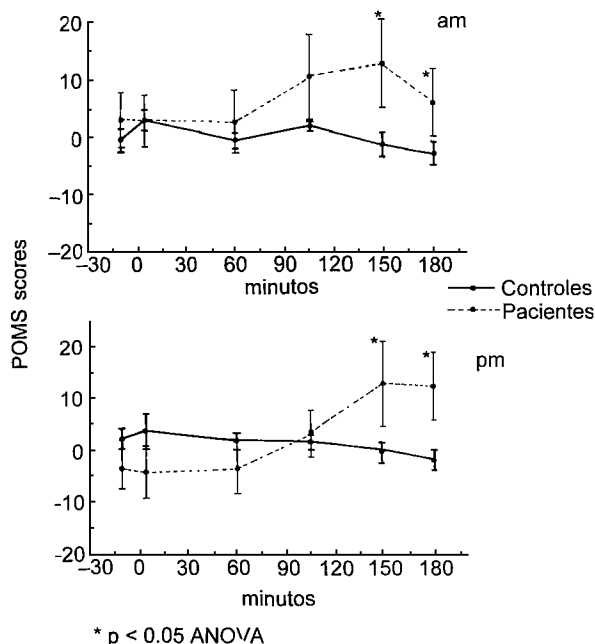
EPI-N = 9.9 ± 1.7 , EPI-I = 3.1 ± 0.7 ; pacientes deprimidos: EPI-E = 12.7 ± 1.8 , EPI-N = 15.3 ± 2.9 , EPI-I = 3.3 ± 0.5 .

Afecto

El POMS se administró 6 veces en cada prueba, una como basal y 5 post-infusión. El puntaje total se calculó con la siguiente ecuación: (tensión + depresión + mal humor + fatiga + confusión)-(vigor).

El puntaje total del POMS mostró una diferencia significativa entre los pacientes y los normales (condición), como era de esperarse, siendo mayor en los pacientes deprimidos ($p = 0.0019$), y una correlación significativa entre tratamiento-tiempo-condición ($p = 0.0128$). Las subescalas: 1) tensión: hubo un efecto significativo de la condición, siendo mayor en los pacientes a nivel basal ($p = 0.0068$) y de que los pacientes tendieron a mantener sus niveles de ansiedad y tensión, mientras que los sujetos controles mostraron una disminución durante el tiempo de duración de las pruebas ($p = 0.0124$), así como interacciones significativas entre periodo-condición ($p = 0.0068$) y tratamiento-tiempo-condición ($p = 0.0479$); 2) depresión: como era de esperarse los pacientes deprimidos tuvieron un puntaje significativamente mayor que los controles ($p = 0.0004$), la naloxona indujo que ambos grupos se sintieran más deprimidos ($p = 0.0416$) y se observó una variación diurna del afecto, independientemente del tratamiento o de la condición, siendo significativamente más marcado en las mañanas ($p = 0.0394$), con una interacción tiempo-condición significativa ($p = 0.0409$); 3) mal humor: se observó que los pacientes deprimidos estaban significativamente con más "mal humor" que los controles ($p = 0.0390$) y que la naloxona indujo un estado de mal humor en ambos grupos ($p = 0.0389$) con una interacción significativa tratamiento-tiempo-condición ($p = 0.0126$); 4) fatiga: se observó una interacción significativa entre periodo-condición ($p = 0.0341$), y otra de tratamiento-tiempo-condición ($p = 0.0057$), lo cual indica que los pacientes deprimidos se sintieron más fatigados que los controles y que esto tuvo una variación diurna, siendo más marcada en las mañanas; 5) confusión: los pacientes reportaron mayores puntajes que los controles ($p = 0.0197$), con una interacción significativa entre periodo-grupo-tratamiento ($p = 0.0005$); 6) vigor: se observó que los pacientes se encontraban con menos vigor en las mañanas que los controles (interacción de periodo-condición) ($p = 0.0259$) y que la naloxona indujo una reducción del vigor más marcada en los pacientes, sin importar la hora del día (interacción de tratamiento-condición-tiempo) ($p = 0.0051$) (fig. 1).

En resumen, el POMS total mostró, como era de esperarse, que los pacientes tuvieron puntajes más altos que los controles ($p < 0.001$) y que la naloxona provocara un



* $p < 0.05$ ANOVA
 Figura 1. Valores delta del POMS en pacientes y controles ($n = 7$) después de 0.2 mg/kg de naloxona.

efecto disfórico tanto en los pacientes como en los controles ($p < 0.05$). Sin embargo, cuando se comparó con el grupo de controles, los pacientes deprimidos mostraron que este efecto era significativamente mayor. Las subescalas también mostraron que los pacientes tuvieron valores basales significativamente más altos que los controles en todas las subescalas y un efecto de naloxona mayor en cada subescala. El efecto "disfórico" inducido por la naloxona fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en las tardes que en las mañanas en ambos grupos. Esto también se aplica para los valores pico individuales del POMS total y para todas las subescalas, excepto para la de "mal humor".

Escala Visual Análoga: cada escala estaba compuesta de 10 sub-escalas, los resultados son los siguientes:

- 1) depresión: se observó una interacción significativa periodo-tratamiento-grupo ($p = 0.0415$).
- 2) ansiedad: no se observó ningún efecto ni interacción significativos.
- 3) feliz: se observó una interacción periodo-tratamiento-grupo ($p = 0.0175$).
- 4) triste: hubo una interacción tratamiento-grupo ($p = 0.0441$) y otra periodo-tratamiento-grupo ($p = 0.0331$).
- 5) somnoliento: se observaron las siguientes interacciones periodo-tratamiento-grupo ($p = 0.0323$), tiempo-tratamiento ($p = 0.0352$), y periodo-tiempo-condición-grupo-tratamiento ($p = 0.0388$).

- 6) relajado: no se observó ningún efecto ni interacciones significativas.
- 7) capacidad de concentración: se observó un efecto significativo del periodo ($p = 0.0183$) y las interacciones de periodo-condición-grupo ($p = 0.0370$), periodo-tratamiento-grupo ($p = 0.0060$), periodo-tratamiento-grupo-condición ($p = 0.0255$), tiempo-condición ($p = 0.0358$), y tratamiento-tiempo ($p = 0.0407$).
- 8) cansado: hubo la interacción de periodo-tratamiento-grupo ($p = 0.0227$) y de periodo-tratamiento-tiempo-grupo-condición ($p = 0.0108$).
- 9) tenso: se observó una interacción de tratamiento-tiempo ($p = 0.0468$).
- 10) mal humor: se observó un efecto de tratamiento ($p = 0.0087$) y una interacción de tratamiento-grupo ($p = 0.0095$) y de tratamiento-grupo-condición ($p = 0.0028$) (figs. 2 y 3).

En resumen, la naloxona indujo puntajes más altos en la VAS en las subescalas de depresión y triste que la solución salina en los pacientes como en los controles. Estos efectos fueron más marcados en las tardes. En la escala de somnoliento, la naloxona indujo un aumento en el grupo de pacientes deprimidos y no hubo diferencias diurnas, mientras que el grupo de controles mostró un aumento en la mañana y ninguna respuesta en las tardes. Los pacientes deprimidos fueron menos "capaces de concentrarse" después de la administración de naloxona. Este efecto fue mayor en la tarde y también fue mayor en los pacientes que en el grupo de controles. Los controles también fueron menos "capaces de concentrarse" pero no se observaron diferencias diurnas. Los pacientes deprimidos se encontraban más cansados que los controles después de la administración de naloxona, sin que se observaran variaciones diurnas, mientras que los controles mostraron un efecto más marcado en las mañanas. Ambos grupos se sintieron más tensos después de la naloxona en comparación con la solución salina, aunque no se observaron diferencias entre los grupos ni diferencias diurnas. Finalmente, la naloxona produjo un efecto más marcado de "mal humor" en los pacientes deprimidos que en los controles, pero no se observaron variaciones diurnas. En conclusión, parece ser que los pacientes deprimidos fueron más sensibles a la administración de 0.2 mg/kg de naloxona que los sujetos controles; esto se caracterizó porque se sintieron más somnolientos, más cansados, más "enojados" y menos capaces de concentrarse. También se sintieron menos felices y menos relajados, aunque estos efectos no alcanzaron significancia estadística. La mayoría de estos efectos fueron más marcados en las tardes que en las mañanas. Los efectos inducidos por la naloxona en los sujetos controles; fueron similares a reportes previos^{9, 10} (i.e. efecto disfórico).

ADMINISTRACION DE NALOXONA A PACIENTES CON DEPRESION MAYOR Y A SUJETOS CONTROLES

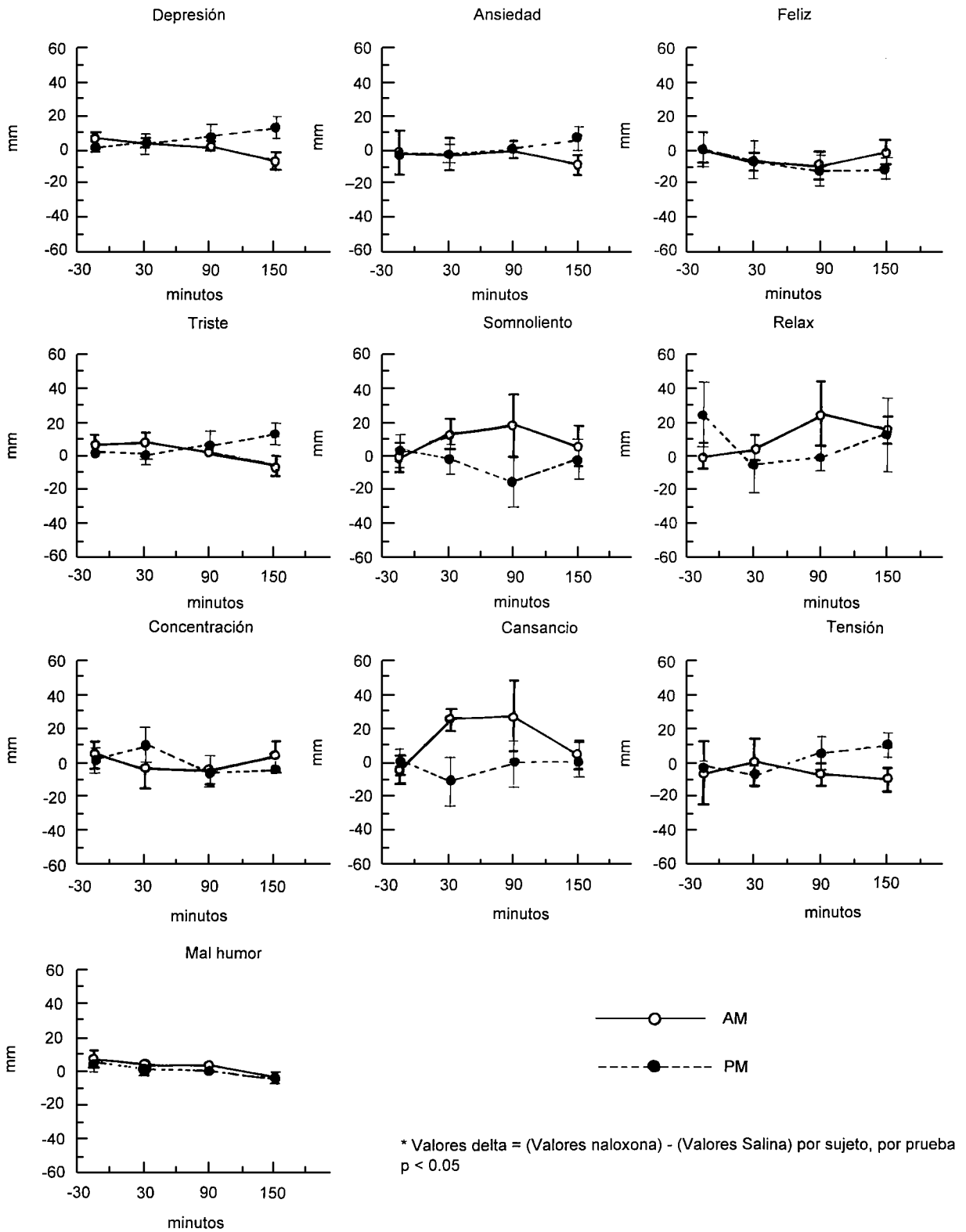


Figura 2. Valores delta de la escala visual análoga (VAS) en sujetos controles después de 0.2 mg/kg de naloxona (n = 7).

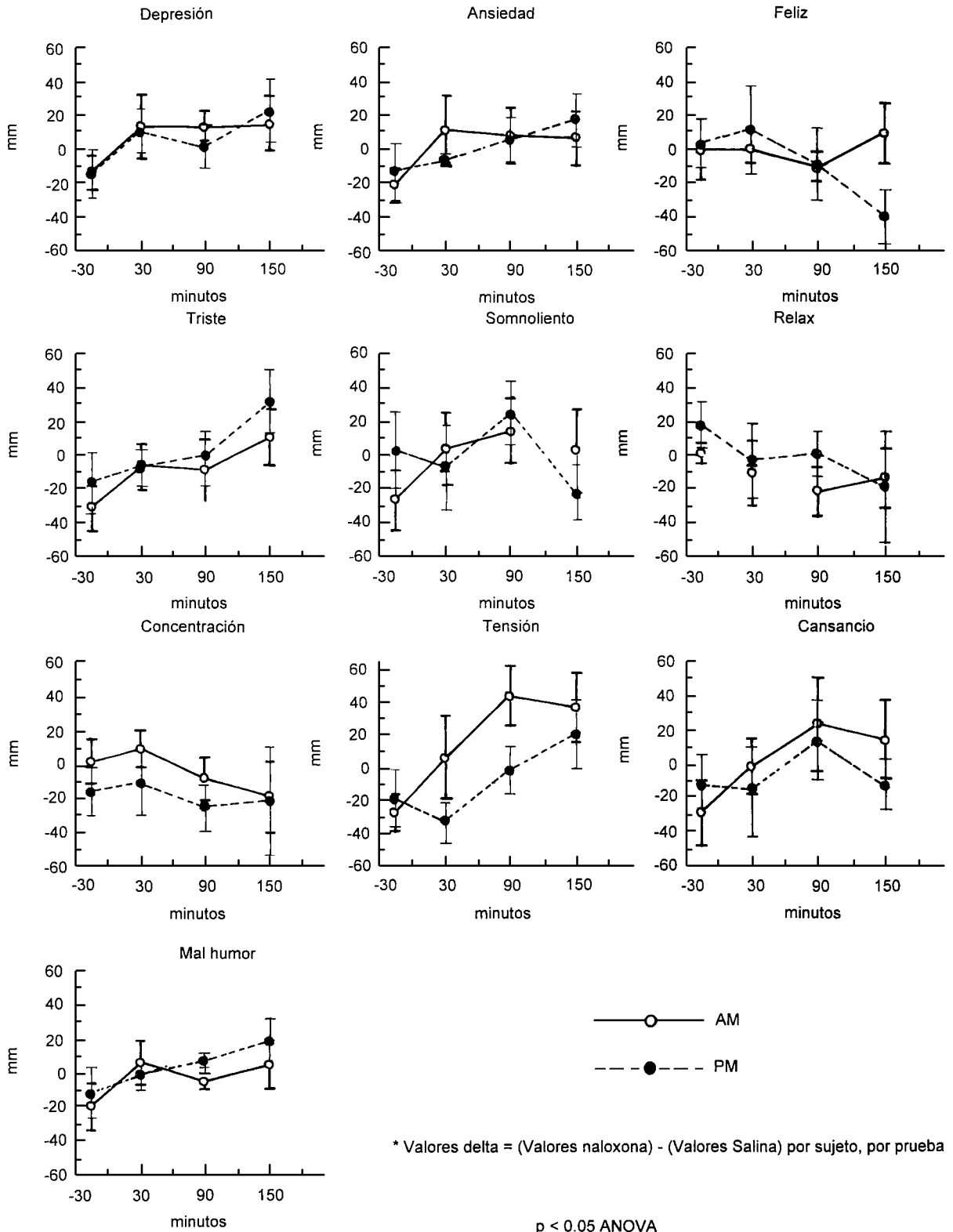


Figura 3. Valores delta (VAS) de la escala visual análoga en pacientes deprimidos después de 0.2 mg/kg naloxona (n = 7).

ADMINISTRACION DE NALOXONA A PACIENTES CON DEPRESION MAYOR Y A SUJETOS CONTROLES

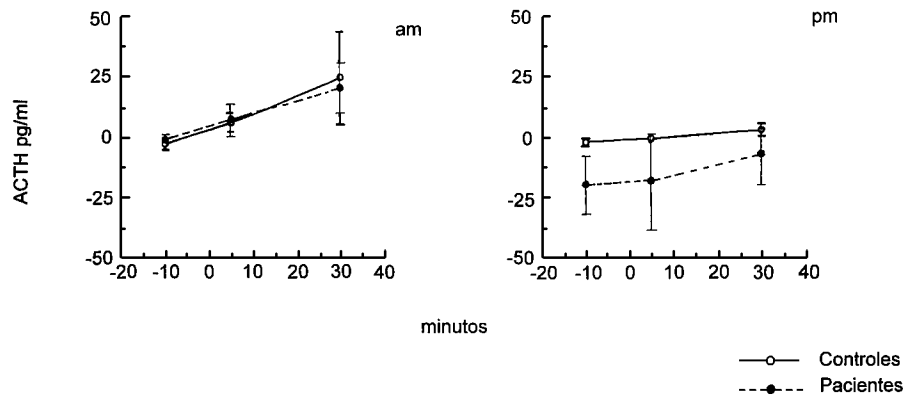


Figura 4. Valores delta de ACTH en pacientes deprimidos y controles (n = 7) después de 0.2 mg/kg naloxona.

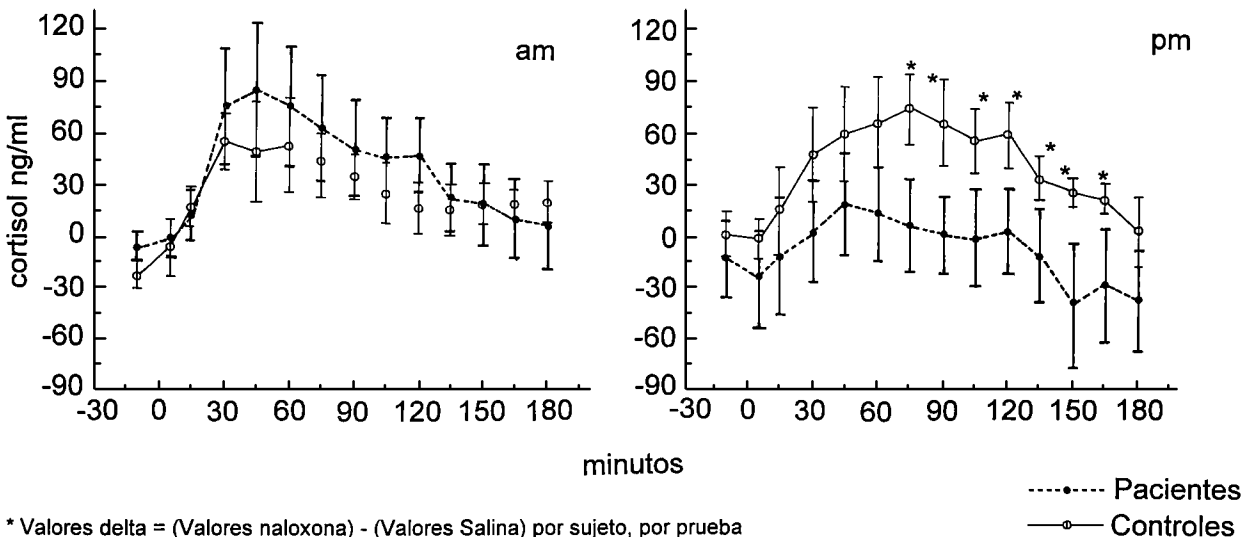
Hormonas

ACTH: se observó un efecto significativo del tiempo ($p = 0.0053$) y una interacción tiempo-grupo ($p = 0.0687$) y otra de tratamiento-tiempo ($p = 0.0198$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre pacientes deprimidos y sujetos normales. En los pacientes deprimidos, la respuesta de ACTH de la tarde, inducida por la naloxona, fue reducida comparada con la de la mañana, pero esta diferencia no fue significativa. En conclusión, la naloxona indujo un aumento de ACTH tanto en los pacientes como en los controles, y no hubo

diferencias entre ellos ni variaciones diurnas de estas respuestas (fig. 4).

Cortisol

Se observaron efectos de grupo ($p = 0.0381$), condición ($p = 0.0372$), periodo ($p = 0.0166$) tratamiento ($p = 0.0059$) y tiempo ($p = 0.0000$), así como interacciones significativas de tiempo-grupo ($p = 0.0170$), tiempo-condición ($p = 0.0329$), periodo-tiempo-grupo-condición ($p = 0.0417$) y tratamiento-tiempo ($p = 0.0009$). Los valores basales en la mañana fueron más altos en ambos



* Valores delta = (Valores naloxona) - (Valores Salina) por sujeto, por prueba

$p < 0.05$ ANOVA

Figura 5. Valores delta de cortisol en pacientes deprimidos y controles (n = 7) después de 0.2 mg/kg naloxona.

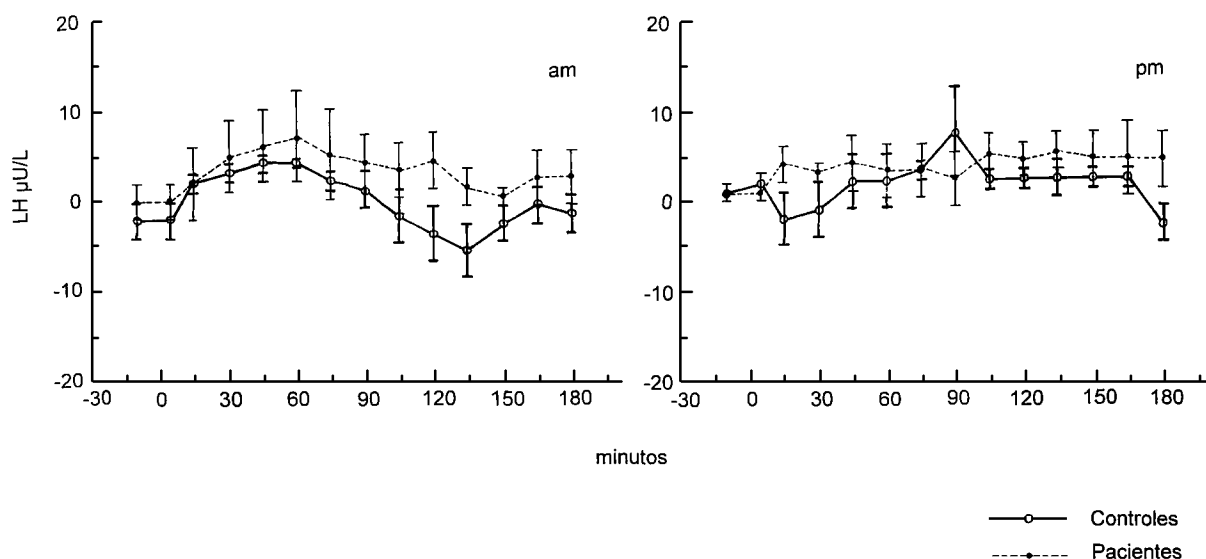


Figura 6. Valores Delta de LH en pacientes deprimidos y controles (n = 7) después de 0.2 mg/kg naloxona.

grupos, siendo el de los pacientes más altos que el de los controles, aunque esta última diferencia no fue significativa. Sin embargo, los pacientes comparados con los controles tuvieron valores basales en la tarde significativamente más altos ($p < 0.05$). El aumento en los niveles séricos de cortisol inducido por la naloxona en la mañana fue mayor en ambos grupos comparado con la solución salina ($p < 0.05$). En la tarde, el grupo de los pacientes deprimidos mostró una respuesta de cortisol significativamente reducida ("aplanada") comparada con la de los controles. Sin embargo, los valores pico individuales mostraron que los pacientes deprimidos tuvieron valores de cortisol significativamente más altos en la tarde, después de la infusión de solución salina, comparado con los controles, los cuales también fueron más altos que sus propios valores después de la infusión de naloxona LH (fig. 5).

Se observó un efecto de la naloxona ($p = 0.0443$) y del tiempo ($p = 0.0330$), e interacciones significativas de tratamiento-tiempo ($p = 0.0221$) y periodo tratamiento-tiempo ($p = 0.0118$). La naloxona indujo un aumento de LH sérica en ambos grupos. No se observaron diferencias significativas entre pacientes deprimidos y controles, ni tampoco entre resultados de la mañana y la tarde (fig. 6).

Presión arterial y pulso

Sistólica: Se observó una interacción significativa entre tiempo-grupo-condición ($p = 0.0007$); diastólica. Se observó una interacción significativa entre tratamiento-grupo-condición ($p = 0.0249$); pulso. Hubo efectos de condición ($p = 0.0210$) y de periodo ($p = 0.0423$), e interaccio-

nes significativas entre periodo-grupo ($p = 0.0303$), periodo-condición ($p = 0.043$), y periodo-tratamiento-tiempo-grupo-condición ($p = 0.0192$).

Correlaciones: Los rasgos de personalidad no correlacionaron consistentemente en los grupos con ninguna de las variables. Sin embargo, sí se observaron algunas asociaciones consistentes. Como era de esperarse, la edad se correlacionó significativamente ($p < 0.05$) con los niveles basales de LH y con la respuesta de LH inducida por la naloxona en ambos grupos (entre mayor es el sujeto mayores los niveles séricos de LH). Los aumentos de ACTH y de cortisol provocado por la naloxona, mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el grupo de pacientes deprimidos, y los valores del estado de ánimo (POMS) se correlacionaron con los niveles basales de cortisol en ambos grupos ($p < 0.05$).

Discusión

El propósito de este estudio fue el de explorar el papel del SEO en las funciones afectiva y endócrina en los pacientes con depresión mayor y en sujetos normales. Se ha establecido que un grupo de pacientes severamente deprimidos quienes se quejan de variaciones diurnas del afecto, usualmente se sienten peor en las mañanas. Además, hay un subgrupo de pacientes deprimidos que muestran una serie de anomalías neuroendócrinas. Los estudios neuroendócrinos del síndrome depresivo han sugerido una anomalía en la modulación del sistema límbico del eje hipotálamo-pituitaria.¹⁶

Nosotros intentamos un reto tanto de la función afectiva como de la endócrina con el antagonista opiáceo naloxona a diferentes horas del día. La administración de la naloxona a los pacientes deprimidos ha sido reportada previamente, sin embargo, este estudio representa el primer reporte donde la naloxona se ha administrado a pacientes deprimidos a dos horas diferentes del día.

En el ANOVA de algunas de las variables se observó un efecto de grupo. Sin embargo, el efecto del orden de la administración de las sustancias dentro de la muestra estaba balanceado. La respuesta afectiva, medida por el POM y el VAS, mostró que, comparados con los sujetos normales, los pacientes deprimidos, como se esperaba, tuvieron puntajes más altos en condiciones basales, y que fueron más sensibles al efecto disfórico inducido por la naloxona, el cual fue más marcado en las tardes. Este tipo de sensibilidad al efecto ya ha sido reportado previamente con la administración de 2.0 mg/kg de naloxona a pacientes deprimidos.⁵

Sin embargo, los hallazgos de este estudio son los primeros en demostrar que 0.2 mg/kg de naloxona produce un efecto disfórico significativo en los pacientes deprimidos comparados con controles, y que existe una variación diurna de esta sensibilidad.

La ACTH, cortisol, y LH mostraron un aumento significativo inducido por la naloxona en ambos grupos. No hubo diferencias de grupos ni variaciones diurnas en las respuesta de ACTH y LH. En contraste, la respuesta del cortisol fue significativamente diferente entre los deprimidos y los controles. Como se esperaba, los niveles basales de cortisol tanto de la mañana como de la tarde fueron más altos que en el caso de los controles, siendo los niveles de la tarde los únicos que mostraron significancia estadística ($p < 0.5$). La prueba de la mañana no mostró ninguna diferencia entre los grupos, mientras que en la prueba de la tarde, los pacientes tuvieron una respuesta significativamente reducida ($p < 0.05$) comparados con los controles. Sin embargo, los pacientes deprimidos tuvieron niveles pico similares a los controles, y niveles pico individuales significativamente más altos posterior a la infusión de solución salina, comparados con sus propios niveles después de la administración de naloxona. Al parecer, los valores pico cambian durante el día, siendo más altos en las mañanas, lo cual sugiere una variación diurna en los valores pico en ambos grupos de sujetos. Por lo tanto, a pesar de tener niveles basales altos de cortisol, parece ser que hay un límite en la respuesta del cortisol a la administración de naloxona, el cual depende de la hora del día. Esto sugiere que existe un "efecto de techo" (*ceiling effect*) en esta respuesta. Además de esto, los pacientes deprimidos mostraron niveles de cortisol más altos con solución salina, a pesar de que no hubo diferencias en los niveles de ACTH. Esto implica que en los pacientes con depresión, las glándulas

adrenales podrían tener una sensibilidad aumentada a la ACTH, además de que podríamos pensar que en los pacientes existe una retroalimentación negativa mayor, debido a los niveles basales altos de cortisol, sin embargo los niveles basales de ACTH no estaban aumentados ni disminuidos. Esto sugiere que en los pacientes deprimidos el "mecanismo conductor interno" (*driving mechanism*) podría estar aumentado afectando la secreción de ACTH y que a su vez podría balancear la supresión aumentada de cortisol.¹⁷

Referencias

1. TERENIUS L, WAHSTROM A, AGREN H: Naloxona (Narcan) treatment in depression: clinical observations and effects on CSF endorphins and monoamine metabolites *Psychopharmacology*, 54:31-33, 1977.
2. DAVIS GC, BUNNEY WE, BUCHSBAUM MS, DE FRATES G, DUNCAN W, GILLIN JC, VAN KAMMEN DP, KLEINMAN J, MURPHY DL, POST RM, REUS V, WYATT RJ: Use of narcotic antagonists to study the role of endorphins in normal and psychiatric patients. En: Usdin, Bunney Kline (Eds). *Endorphins in Mental Health*, Londres, 393-406, Mac Millan 1979.
3. FINK M, SIMEON J, ITIL TM, FREEDMAN AM: Clinical antidepressant activity of cyclazocine-a narcotic antagonist: *Clin Pharmacol Ther*, 11:41-48, 1970.
4. BYCK R: Peptides transmitters: a unifying hypothesis for euphoria, respiration, sleep, and the action of lithium. *Lancet*, 72-73, 1976.
5. COHEN MR, COHEN RM, PICKAR D, SUNDERLAND T, MUELLER III EA, MURPHY DL: High-dose naloxone in depression. *Biol Psych*, 19:825-832, 1984.
6. EMRICH HM, CORDING C, PIREE S, KOLLING A, MOLLER HJ, VON ZERSSEN D, HERZ A: Actions of naloxone in different types of psychoses. In Usdin, Bunney Kline (Eds). *Endorphins in Mental Health Reserach*, Millan, Londres, 393-406, 1979.
7. CARROLL BJ, CURTIS GC, MENDELS J: Neuroendocrine regulation in depression. II-Discrimination of depressed from non-depressed patients *Arch Gen Psych*, 33:1051-1058, 1976.
8. ZIS AP, HASKETT RF, ALBALA AA, CARROLL BJ, LOHR NE: Opioid regulation of hypothalamic pituitary-adrenal function in depression. *Arch Gen Psych*, 42:383-386, 1985.
9. MARTIN DEL CAMPO AF, DOWSON JH, HERBERT J, PAYKEL ES: The effects of naloxone on diurnal rhythms in mood and endocrine function: a dose-response study in man. *Psychopharmacology*, (en prensa), 1993.
10. COHEN MR, COHEN RM, PICKAR D, WEINGARTNER H, MURPHY DL: High-dose naloxone infusions in normals, *Arch Gen Psych*, 40:613-619, 1983.
11. GREVERT P, ALBERT LH, INTURRISI CE, GOLDSTEIN A: Effect of eighth-hour naloxone infusions on human subjects *Biol Psychiatry*, 18:1375-1392, 1983.
12. PICKAR D, COHEN MR, NABER D, COHEN RM: Clinical studies of the endogenous opioid system. *Biol Psych*, 17:1243-1276, 1982.
13. NABER D, JUNGKUNZ G: Opiate receptor sensitivity in depressed patients before and after clomipramine treatment. *J Affective Disor*, 11:59-62, 1986.
14. DAVIS GC, BUCHSBAUM MS, BUNNEY WE: Naloxone decreases diurnal variation in pain sensitivity and somatosensory evoked potentials *Life Sci*, 23:1449-1460, 1978.
15. GROSSMAN A, GAILLARD RC, MC. CARTNEY P, REES LH, BESSER GM: Opiate modulation of the pituitary-

A. MARTIN DEL CAMPO Y COLS.

adrenal axis: effects of stress and circadian rhythm. *Clin Endocrinol* 17:279-286, 1982.

16. CARROLL BJ, GREDEN JF, HASKETT R, FIENBERG M, ALBALA AA, MARTIN FIR, RUBIN RT, HETTH B, SHARP PT, MC. LEOD, WL MC. LEOD MF: Neurotransmi-

ter studies of neuroendocrine pathology in depression: *Acta Psych Scand*, (supp. 280)61:183-199, 1980.

17. CHARLTON BG, FERRIER IN: Hypothalamo-pituitary-adrenal axis abnormalities in depression: a review and model. *Psychol Med*, 19:331-336, 1989.