

SEROTONINA Y ANSIEDAD

Por JAVIER E. SAAVEDRA*

RESUMEN

Se revisa las evidencias de la participación de la serotonina (5-HT) en los trastornos de ansiedad. Primero se examinan los aspectos bioquímicos de la 5-HT, en especial los relacionados a los tipos de receptores de la misma. Luego se describen los principales modelos animales utilizados en el estudio de la ansiedad, que han sugerido la participación de determinados receptores 5-HT. Finalmente se revisa los distintos estudios de prueba con sustancias con efecto sobre la 5-HT y las respuestas terapéuticas de drogas serotoninérgicas en los distintos trastornos de ansiedad, con énfasis en la influencia sobre determinados receptores. Se concluye que la evidencia hasta ahora acumulada sugiere fuertemente una participación de la serotonina en los trastornos de ansiedad pero que no determinan que sea el único neurotransmisor involucrado.

SUMMARY

The facts of the role of serotonin (5-HT) in anxiety disorders are reviewed. First, biochemical aspects of serotonin are examined, specially those related with the different kind of receptors. Then, the main animal models for anxiety are described that suggest the function of specific 5-HT receptors. Finally, with emphasis on specific receptors, different kind of challenge test studies with effect on 5-HT and therapeutic responses with serotonergic drugs on anxiety disorders are analyzed. It is been concluded that current evidence firmly suggest participation of 5-HT in anxiety disorders, however it does not preclude that other neurotransmitters are also involved.

PALABRAS-CLAVE: Serotonina, ansiedad, neurobiología.

KEY WORDS: Serotonin, anxiety, neurobiology.

* Profesor Auxiliar de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Jefe de la Unidad de Evaluación y Diagnóstico del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi", Lima, Perú.

Los recientes avances en fisiología y farmacología del sistema nervioso central y los avances técnicos, particularmente en imágenes, han abierto nuevas y excitantes vías hacia el mejor entendimiento de la biología de la ansiedad. Una ventaja que tiene la investigación en ansiedad sobre los otros trastornos, es que los modelos de ansiedad animales son más plausibles que aquellos de otros trastornos (HOEHN-SARIC & MCLEOD, 1993). Los estudios en gemelos han mostrado evidencias que factores hereditarios desempeñarían un papel importante en los trastornos de ansiedad, siendo la excepción el trastorno de ansiedad generalizada y la fobia específica. En el campo psicofisiológico, con frecuencia se identifica la ansiedad con la activación del sistema nervioso autónomo y se resalta su influencia sobre el sistema nervioso central. En este último aspecto el sistema hipotálamo-hipófiso-suprarrenal ha sido relacionado con la ansiedad, como también con las respuestas de estrés, postulándose un incremento de activación del mencionado eje en dichos trastornos (SANDÍN, 1995). Un hecho que confirmaría estas observaciones es el hallazgo frecuente de situaciones psicosociales estresantes al inicio del trastorno de pánico (APA, 1994).

Varios sistemas de neurotransmisores se han asociado a la biología de la ansiedad; entre los más estudiados han sido el sistema noradrenérgico -con la teoría de la hiperactividad del *locus coeruleus*- y el sistema gabaérgico -relacionado fundamentalmente con el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas. Otros sistemas que han sido involucrados son los de

dopamina, histamina, adenosina y colecistoquinina (HOEHN-SARIC & MCLEOD, 1993; HYMAN & NESTLER, 1993). Sin embargo, en años recientes ha existido un número creciente de estudios que han examinado el posible papel de la disfunción del sistema de la serotonina en la patogénesis de la ansiedad. En este artículo revisaremos en detalle esta asociación.

ASPECTOS NEUROQUIMICOS DE LA SEROTONINA

Las indolaminas son sintetizadas a partir del aminoácido triptofano, el cual -al igual que la tirosina- debe ser transportado al cerebro por un proceso activo. Las neuronas serotoninérgicas, a través de la enzima triptofano hidroxilasa, catalizan la conversión de triptofano a 5-hidroxitriptofano. Este último es convertido en serotonina por una decarboxilasa de aminoácido que podría ser similar a la involucrada en la decarboxilación de dopa. La enzima limitadora de la biosíntesis de la serotonina sería la triptofano hidroxilasa. Como en el caso de las catecolaminas, el mecanismo primario por el cual la serotonina sinápticamente liberada es funcionalmente inactivada, es un proceso de recaptación por el cual la serotonina es llevada de regreso a los nervios terminales por una proteína transportadora específica. La serotonina, al igual que las catecolaminas, puede ser enzimáticamente inactivada por la monoaminoxidasa (HYMAN & NESTLER, 1993).

Las neuronas que utilizan serotonina están difusamente distribuidas en sistemas proyectivos, con

los cuerpos celulares localizados en micronúcleos discretos en el rafe del tronco cerebral. Los dos núcleos más importantes que contienen neuronas serotoninérgicas son las del núcleo medial y dorsal del rafe. Estas neuronas dan lugar a proyecciones difusas que inervan la mayoría de las regiones del sistema nervioso central (HYMAN & NESTLER, 1993).

La serotonina ejerce su acción sináptica a través de múltiples tipos de receptores, identificados originalmente sobre la base de estudios farmacológicos, pero recientemente más estudiados por clonación molecular (HYMAN & NESTLER, 1993). Generalmente se distinguen dos clases básicas de receptores serotoninérgicos: autoreceptores y receptores postsinápticos. Los autoreceptores pueden encontrarse en terminales presinápticas (autoreceptores presinápticos) o en los cuerpos celulares (autoreceptores somáticos). Los autoreceptores funcionan para disminuir la liberación de 5-HT. Farmacológicamente, los receptores terminales son del subtipo 5-HT_{1D'}, mientras que los autoreceptores somáticos son de la variedad 5-HT_{1A}.

Los receptores postsinápticos pueden ser de por lo menos 14 subtipos de receptores serotoninérgicos (ROTH, 1994). Con excepción del receptor 5-HT₃ (que funciona como un canal de ión), todos estos receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G de siete hélices. Estructuralmente estos receptores de siete hélices consisten en regiones o dominios (de cada receptor) que se expanden completamente a través de la membrana. Las drogas psicoactivas

se unen al receptor en las regiones de la membrana, mientras que los ganchos intracelulares se piensa que son importantes para el acoplamiento del receptor al sistema de segundos mensajeros (ROTH, 1994).

Los subtipos de receptores que tienen relación con la ansiedad son los del tipo 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃. Se ha llegado a estas conclusiones en relación a acciones farmacológicas. Por ejemplo, en el caso del 5-HT₁ tenemos a la buspirona con influencia sobre el receptor 5-HT_{1A}. Esta sustancia tiene efectos ansiolíticos y ha sido utilizada en estrategias de tratamientos en casos resistentes (como el trastorno obsesivo compulsivo). Otro ejemplo -en el caso de los receptores 5-HT₂-es la clozapina, que tiene una acción antagonista de los receptores 5-HT_{2C} y se le ha hallado potencial ansiolítico (ROTH, 1994). Es necesario tener en cuenta que la ansiolisis puede ser por efecto ya sea agonista o antagonista según el receptor donde se esté actuando, teniendo en cuenta que los autoreceptores tienden a disminuir la transmisión y los receptores postsinápticos a aumentarla.

SEROTONINA Y ANSIEDAD: ESTUDIOS EN ANIMALES

Los estudios de ansiedad en animales de laboratorio tienen como problema metodológico mayor, el hecho que las emociones tienen que ser inferidas por cambios conductuales observables, por lo tanto, no puede descartarse que lo observado tenga relación con otros mecanismos donde la serotonina no este involucrada. Los paradigmas frecuente y tradicional-

mente utilizados han sido: 1) la introducción en una situación conflictiva, 2) la exposición a estímulos nuevos, y 3) el uso de laberintos (KAHN & MOORE, 1993). Como estos modelos han sido desarrollados a partir de los estudios con benzodiazepinas, emerge la pregunta si estos son los más adecuados; es decir, ¿representan los resultados el efecto ansiolítico, la acción sedante o miorelajante de la droga?

PALFREYMAN & KEHNE (1991) consideran que los modelos animales para los trastornos de ansiedad deberían reunir los siguientes criterios: 1) el efecto final observable debería ser sensible a ansiolíticos benzodiazepínicos o similares a buspirona; 2) el efecto final debería ser consistente, de tal forma que permita estudios farmacológicos sofisticados en un período de tiempo razonable; 3) el efecto final debería tener significancia etológica o por lo menos ser confiablemente emitido por estímulos naturales provocadores de ansiedad; 4) el efecto final debería ser sensible tanto a agentes ansiogénicos como ansiolíticos.

Estos autores han sugerido dos modelos, uno de ellos es el de las vocalizaciones inducidas por separación, el cual consiste en medir las vocalizaciones ultrasónicas emitidas por una cría de rata al ser separada de su camada. Sin embargo, este modelo podría ser controversial si tomamos en cuenta que se está partiendo de un sistema nervioso inmaduro. El segundo modelo es un simple reflejo de conducta, basándose en la respuesta de sobresalto evocado por un sonido alto como efecto final.

En general, la disminución de la función de la 5-HT, particularmente cuando la síntesis de 5-HT es bloqueada, tiene efectos ansiolíticos en roedores. Antagonistas no selectivos de la serotonina, como la metergolina, la cinaserina, la ciproheptadina y antagonistas 5-HT₂ más selectivos, como la pirenperona, ritanserina y ketanserina han demostrado todos efectos ansiolíticos en ratas. Sin embargo, a diferencia de los efectos de las benzodiazepinas, la actividad ansiolítica de estos compuestos es débil y está confinada a un rango de dosis angosto (BRILEY & CHOPIN, 1991). Datos menos consistentes han sido función disminuida utilizando destrucción de neuronas 5-HT o con el uso de antagonistas de 5-HT. Cuando la función de 5-HT se incrementa, parece ser ansiogénica en animales. En relación a los receptores 5-HT específicamente involucrados en la regulación de ansiedad, los modelos animales utilizando antagonistas selectivos para un receptor en particular han sido contradictorios pero sugieren que el bloqueo de los receptores 5-HT_{1C}, 5-HT₂ y 5-HT₃ es ansiolítico. Congruentemente, otros estudios sugieren que aumentar la función a nivel de los receptores 5-HT_{1C} y/o 5-HT₃ puede ser ansiogénico (CURZON *et al.*, 1991; KAHN & MOORE, 1993). La complicada situación que se ha encontrado con las drogas que actúan sobre 5-HT_{1A}, se debe probablemente a que estos receptores están situados pre y post-sinápticamente, lo que distinguiría las acciones de una misma sustancia según el lugar de acción (BRILEY & CHOPIN, 1991).

ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS Y TERAPEUTICOS DE LA SEROTONINA EN LA ANSIEDAD EN HUMANOS

Evaluación de la función de la Serotonina en Humanos

Una variedad de métodos de la función de 5-HT ha sido usada en los estudios de ansiedad en humanos. Estos han consistido en la medición de metabolitos de 5-HT, estudios de prueba con agonistas 5-HT, y los estudios de tratamiento con agentes que alteran la disposición de 5-HT. El método más informativo para medir el metabolismo central de la serotonina es la medición de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo (pocos estudios la han utilizado). Otro método es el paradigma de prueba, aunque es sólo válido si los agentes de prueba son altamente selectivos para el receptor 5-HT. Por otro lado, los estudios de tratamiento en los trastornos de ansiedad con drogas selectivas para el sistema serotoninérgico han contribuido de modo importante a relacionar la serotonina con estos trastornos (KAHN & MOORE, 1993).

Otras evidencias de anomalías de la serotonina en la ansiedad han emergido de distintos hallazgos biológicos, como el hecho que la aplicación de paraclorofenilalanina (inhibidor de la síntesis de serotonina) en pacientes con síndrome carcinoide aumenta su ansiedad, la relación inversa entre el 5-HIAA del líquido cefalorraquídeo (LCR) y el grado de ansiedad experimentado por pacientes deprimidos, la respuesta aplanada de

hormona de crecimiento a clonidina (que refleja actividad serotoninérgica) en pacientes con trastorno de pánico, y alteraciones contradictorias en los lugares de unión plaquetaria de la imipramina. Por otro lado, también se ha considerado el dosaje de serotonina plasmática, la recaptación de serotonina plaquetaria y el efecto del lactato sobre ella. Existe también evidencia anatómica que la neuronas serotoninérgicas localizadas en el núcleo del rafe del tronco cerebral tienen un efecto inhibitorio sobre la actividad de diversas regiones cerebrales implicadas en la ansiedad, como el *locus ceruleus*, la amígdala, y el hipocampo (SHEEHAN *et al.*, 1993).

TRASTORNO DE PANICO Y ANSIEDAD GENERALIZADA

Estudios de prueba con la m-CPP, fenfluramina, 5-HTF e ipsapirona

La mayoría de los datos acumulados provienen de estudios de prueba y respuestas farmacológicas específicas. En el primer caso el producto usado más comúnmente es la m-clorofenilpiperazina (m-CPP), descrito como un agonista parcial, tiene efectos complejos sobre el sistema cerebral de 5-HT. Se une equipotentemente y con gran afinidad a los receptores 5-HT_{1C} y 5-HT₃, y menos potentemente a los receptores 5-HT₂ y 5-HT_{1A}. La m-CPP parece actuar como un agonista sobre el receptor 5-HT_{1C}, y tal vez en el receptor 5-HT_{1A} también. Los efectos sobre receptor 5-HT₃ parecen ser primariamente antagonistas, mientras que actividad mixta antagonista y agonista se ha encontrado en 5-HT₂. Se

han reportado también propiedades liberadoras de serotonina. Aunque la m-CPP tiene poca afinidad para la mayoría de los otros receptores, se une a lugares alfa₂-adrenérgicos, cuya significación funcional es aún desconocida (PRICE *et al.*, 1995).

Los modelos animales sugieren que el efecto ansiogénico de la m-CPP es mediado a través de su acción agonista sobre receptores 5-HT_{1C} y estos son inhibidos por el clordiazepóxido y un ansiolítico putativo antagonista 5-HT₂, el ICS 205-930; la evidencia en general apunta a los receptores 5-HT_{1C} hipocampales como sustratos biológicos de la ansiedad (CURZON *et al.*, 1991; BARR *et al.*, 1993).

En general, la m-CPP aumenta los síntomas de ansiedad en pacientes con trastorno de pánico, trastorno de estrés posttraumático y ansiedad generalizada. Estos efectos ansiogénicos son bloqueados por la ritanserina, un antagonista 5-HT_{2A/1C}, sugiriendo que estos receptores podrían estar alterados en los estados ansiosos y que los antagonistas 5-HT_{2A/1C} pueden ser efectivos ansiolíticos (ROTH, 1994). En este sentido la serazepina -un antagonista 5-HT₂- utilizado en un estudio (66 pacientes) aleatorio doble-ciego controlado con placebo para el tratamiento de ansiedad generalizada, mostró efectos ansiolíticos consistentes, aunque diferencias en la distribución de sexo y variables clínicas podrían hacer suponer problemas metodológicos (KATZ *et al.*, 1993); por otro lado, se sabe que el uso crónico de antidepresivos produce una regulación decreciente de los receptores 5-HT₂, lo cual tendería a disminuir la neurotransmisión serotoninérgica

(HYMAN & NESTLER, 1993), y como veremos más adelante, disminuiría la hipersensibilidad postsináptica hipotetizada en el trastorno de pánico.

La aplicación de m-CPP en pacientes con trastorno de pánico ha inducido la aparición de ataques de pánico, sugiriendo que pacientes con trastorno de pánico son hipersensibles a los efectos ansiogénicos de la m-CPP, posiblemente debido a un incremento de la sensibilidad de los receptores 5-HT postsinápticos (KAHN & MOORE, 1993). Esto ha sido corroborado por niveles de cortisol más elevados en pacientes con trastorno de pánico en respuesta a la aplicación de dosis orales bajas de m-CPP (KAHN & MOORE, 1993). Lo mismo podría decirse de fenfluramina, un derivado de la feniletilamina con marcado efecto sobre la función 5-HT cerebral, al liberar serotonina presináptica e inhibir la recaptación de la misma. Los pacientes con trastorno de pánico han mostrado mayor ansiedad, mayor respuesta de prolactina y cortisol que otros grupos (PRICE *et al.*, 1995). Similares respuestas han sido encontradas, no sin ciertas dudas metodológicas, con el 5-hidroxitriptofano (5-HTP), paso previo a la formación de la 5-HT; sin embargo, el uso del L-triptofano como agente de prueba no ha mostrado efecto ansiogénico (KAHN & MOORE, 1993; PRICE *et al.*, 1995) ni las respuestas hormonales de prolactina en pacientes con trastorno de pánico.

En función a esto, KAHN & MOORE (1993) han hipotetizado que existiría un déficit presináptico en 5-HT en el trastorno de pánico. El triptofano requiere ser hidroxilado en 5-HTP, el cual es decarboxilado en 5-

HT. Cualquier alteración en este proceso llevaría a una disminución de la disponibilidad de 5-HT. Considerando la información actual, es muy probable que exista una anomalía en el proceso de conversión de triptofano a 5-HTP. Esto es sugerido por la falta de respuesta de triptofano para inducir respuestas aumentadas de prolactina y respuestas de ansiedad en los pacientes con trastorno de pánico. El déficit de 5-HT presináptico desencadenaría la hipersensibilidad adaptativa de los receptores postsinápticos. Cuando se administra 5-HTP, los síntomas de ansiedad empeoran, sugiriendo que el 5-HTP es decarboxilado en 5-HT que luego estimula los receptores postsinápticos hipersensibilizados. Esto sugeriría a su vez que la liberación de 5-HT es normal en los pacientes con trastorno de pánico. Otro mecanismo adaptativo sería la disminución de la sensibilidad de los autoreceptores 5-HT_{1A}, disminuyendo su efecto inhibitorio sobre la liberación de 5-HT.

Finalmente la ipsapirona, -un derivado de la azapirona que actúa selectivamente como agonista completo en los autoreceptores presinápticos 5-HT_{1A} y como agonista parcial en los receptores postsinápticos 5-HT_{1A}-, ha sido utilizada como agente de prueba en pacientes con trastorno de pánico encontrándose diferencias significativas en respuestas hormonales frente a los controles (LESCH *et al.*, 1992, citado por PRICE *et al.*, 1995). Recientemente, un estudio doble ciego, controlado con placebo encontró eficacia similar de la ipsapirona frente al lorazepam en el trastorno de ansiedad generalizada (CUTLER *et al.*, 1993).

Estudios de tratamiento

Está ampliamente aceptado que el uso de agentes relacionados a la 5-HT en el trastorno de pánico, sugiere que agonistas 5-HT indirectos son efectivos como agentes antipánico. Estos efectos han sido observados tanto con antidepresivos tricíclicos como con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En el caso de la clomipramina, un tricíclico con marcado efecto inhibitorio de la recaptación de serotonina, ha demostrado ser eficaz en trastorno de pánico con o sin agorafobia, aunque comparado con la imipramina tendría un inicio de acción más rápido. Atribuir la efectividad de la clomipramina solamente a los mecanismos serotoninérgicos puede ser problemático porque su principal metabolito, la desmetilclomipramina, posee efectos bloqueadores de la recaptación de norepinefrina. Debido a que los efectos antipánico de la clomipramina son equivalentes a los de la fluvoxamina, -un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (DEN BOER *et al.*, 1987, citado por KAHN y MOORE, 1993)-, es posible pensar que los efectos de la clomipramina también estén mediados por el sistema serotoninérgico. El efecto ansiolítico puede ser explicado, como se dijo antes, por la regulación decreciente de los receptores 5-HT₂, aunque también se hipotetiza la participación de los receptores 5-HT_{1A} (HYMAN & NESTLER, 1993).

En general, todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina están demostrando ser efectivos para el tratamiento del trastorno

de pánico (HYMAN & ARANA, 1994). También se ha sugerido la eficacia del uso de fluoxetina en el trastorno de estrés post-traumático (VAN DER KOLK *et al.*, 1994), cuadro clínico caracterizado por un estado de ansiedad notable y el uso de fluvoxamina en fobia social (VAN VLIET *et al.*, 1994). Se ha descrito la aparición de una exacerbación de la ansiedad al inicio del tratamiento con agentes agonistas indirectos de 5-HT. Esto puede ser debido -en el caso del trastorno de pánico-, a la estimulación de receptores postsinápticos hipersensibilizados, seguida luego por una regulación decreciente compensatoria de estos receptores. Por otro lado, los inhibidores de la monoaminooxidasa también han demostrado ser efectivos en el trastorno de pánico con o sin agorafobia y en la fobia social. La acción de estos fármacos podría ser explicada por el efecto de regulación hacia abajo de los receptores postsinápticos.

Otro grupo de psicofármacos que han abierto nuevas teorías sobre el papel de la serotonina de la ansiedad son los ansiolíticos no benzodiazepínicos con acción especialmente sobre receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₃. La buspirona, un agonista parcial de 5-HT_{1A} está aprobada para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y se ha utilizado para el tratamiento de la ansiedad y agitación asociadas con la demencia. También se ha señalado cierta eficacia en pacientes con fobia social (SCHNEIER *et al.*, 1993). Esta acción ha sido explicada vía el sistema serotoninérgico (SHEEHAN *et al.*, 1993). Sin embargo, no se ha demostrado que su efectividad clínica sea muy importante y al parecer es

inefectiva en otros trastornos de ansiedad. Una de las características que la distingue de las benzodiazepinas es que su eficacia clínica requiere exposición prolongada, por lo que se deduciría que las acciones agudas sobre el receptor 5-HT_{1A} no serían ansiolíticas en sí mismas, sino que adaptaciones de largo tiempo inducidas en la función cerebral (v.g. alteración de la expresión de receptores o proteínas mensajeras intracelulares) serían las ansiolíticas.

Luego tenemos la ipsapirona mencionada líneas arriba y la gepirona, un potente agonista 5-HT_{1A}. En relación a esta última, en los últimos años se ha publicado un estudio abierto sobre el uso de gepirona en pacientes con ansiedad generalizada y trastorno de pánico con agorafobia concomitante. Los resultados demostraron efecto antipánico. Es prematuro decirlo, pero de confirmarse estos hallazgos, abrirían nuevas interrogantes al entendimiento fisiopatológico del trastorno de pánico (PECKNOLD *et al.*, 1993). Las azapironas no parecen ser tan consistentemente efectivas como las benzodiazepinas en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Alguna evidencia sugiere que estos agentes tienen mejor oportunidad de ayudar a los pacientes que previamente no se hayan beneficiado o hayan sido expuestos a benzodiazepinas. En esta población, de 60 a 80% de los pacientes podrían beneficiarse. Comparado con las benzodiazepinas producen menor sedación, menor deterioro motor, menor riesgo de dependencia y menor pérdida de memoria (SHADER & GREENBLATT, 1995).

En relación al receptor 5-HT₃, se

publicó un estudio doble ciego, controlado en 91 pacientes demostrando la eficacia del tropisetron, un antagonista selectivo de 5-HT₃, en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (LECRUBIER *et al.*, 1993). También se está estudiando el uso de ondansetron, un antagonista del receptor 5-HT₃ con efecto antiemético, para trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y fobia social. Debido a que el receptor 5-HT₃ es un receptor ligado a canal de ión, es posible que la acción de la droga a este nivel se produzca en forma más rápida que con drogas de acción en otros subtipos de receptor. Algunos estudios sugieren que el receptor 5-HT₃ mediaría la liberación de colecistoquinina, un mediador de ansiedad en el sistema nervioso central (SHADER & GREENBLATT, 1995). Como se mencionó, la ritanserina, un antagonista 5-HT₂ tendría efecto ansiolítico, pero no antipánico (KAHN & MOORE, 1993).

TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (TOC)

Tres líneas de investigación sustentan el papel de la serotonina en la patofisiología del TOC: 1) los estudios farmacológicos de prueba; 2) los marcadores periféricos de la función 5-HT; y 3) las respuestas farmacológicas clínicas.

Estudios de prueba con la m-CPP, MK-212, ipsapirona, fenfluramina

Al igual que en otros trastornos se ha utilizado la m-CPP en pacientes con TOC resultando en un aumento de la ansiedad y de la obsesiones com-

parado con sujetos normales (ZOHAR *et al.*, 1987, citado por KAHN & MOORE, 1993). Esto sugeriría una hipersensibilidad del receptor 5-HT, que llevaría a un incremento de los efectos serotoninérgicos en una subpoblación de receptores que mediarían los síntomas obsesivo-compulsivos (INSEL, 1991). Otras investigaciones han evaluado los efectos de la m-CPP después del tratamiento con clomipramina y fluoxetina encontrándose una reducción de los efectos de la misma, insinuando que ha ocurrido una regulación hacia abajo de los receptores 5-HT. Se postula por estos hallazgos (KAHN & MOORE, 1993) que existiría una aumento de la función de 5-HT en el mecanismo patogénico del TOC. Por otro lado, otros estudios con metergolina, un antagonista no-selectivo del receptor 5-HT, ha sido reportado como bloqueador de los efectos conductuales inducidos por m-CPP en pacientes con TOC (BARR *et al.*, 1993). Así mismo, la metergolina ha sido administrada en pacientes obsesivo-compulsivos tratados con clomipramina, encontrándose ansiedad y aumento de síntomas compulsivos, lo cual contradice la afirmación que la clomipramina ejerza su efecto por regulación decreciente de los receptores 5-HT. Más bien la explicación más factible sería que la clomipramina ejerce su acción al incrementar la función 5-HT, lo que a su vez entra en contradicción con los hallazgos de empeoramiento de los síntomas del TOC con agonistas 5-HT.

Congruentemente con lo anterior, un mecanismo alternativo sería que la m-CPP disminuiría primariamente la neurotransmisión seroto-

ninérgica, ya por efectos vía autoreceptores (como está demostrado para 5-HT_{1B}) o a través de un efecto directo antagonista en receptores corticales 5-HT₂ sugerido por recientes estudios (INSEL, 1991). Este modelo presume una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica en pacientes obsesivo-compulsivos sugerido por la respuesta aplanada de prolactina a fenfluramina. Esta disminución es exacerbada por m-CPP y corregida por los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina. En resumen, todavía no existen hipótesis claras que expliquen estos hallazgos (KAHN & MOORE, 1993). Las respuestas aplanadas de prolactina y cortisol a m-CPP en pacientes con TOC también han mostrado resultados contradictorios (BARR *et al.*, 1993).

Con respecto a estudios con la MK-212 (6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina), un agonista directo 5-HT, con afinidad por receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} y 5-HT₂ -mayor para los primeros que en este último-, se ha encontrado que la secreción de cortisol inducida por esta sustancia es bloqueada por un tratamiento previo con antagonistas 5-HT₂. Se han estudiado las diferencias entre pacientes con TOC y pacientes normales en respuesta a la MK-212 que demuestran una respuesta aplanada a cortisol, pero no a prolactina; sin embargo, no se verificaron cambios conductuales. A pesar que esto es consistente con que alguna porción del sistema 5-HT podría estar hipofuncionante en el TOC, los resultados no proveen evidencia de hipersensibilidad conductual a la estimulación serotoninérgica (BARR *et al.*, 1993).

Otros estudios con ipsapirona - agonista selectivo 5-HT_{1A} -, no sostienen que exista una disregulación mediada por receptores 5-HT_{1A} en el TOC (BARR *et al.*, 1993). De la misma forma, estudios con buspirona añadida al tratamiento con fluoxetina, después de una expectativa inicial no han demostrado beneficios al ser comparado con placebo (COPLAN *et al.*, 1995). Igualmente, estudios con L-triptofano no sugieren una marcada alteración en el funcionamiento serotoninérgico presináptico en pacientes con TOC. Las investigaciones con fenfluramina, un derivado anfetamínico con propiedades de liberación y bloqueador de la recaptación de la serotonina, no demuestran diferencias entre pacientes con TOC y controles en respuestas mediadas por 5-HT (BARR *et al.*, 1993). En resumen, los estudios descritos proveen cierta evidencia que los sistemas serotoninérgicos están involucrados en la patogénesis del trastorno obsesivo-compulsivo.

Marcadores periféricos

Tres tipos de estudios han buscado alguna anormalidad de la función serotoninérgica en pacientes con TOC no tratados. Los estudios de serotonina sanguínea han sido inconsistentes. Las plaquetas, que son el reservorio mayor de serotonina en la sangre, muestran recaptación normal de serotonina, aunque algunos estudios han encontrado una disminución en el número de lugares de recaptación de serotonina. Estos hallazgos podrían ser paradójicos, desde que los síntomas obsesivo-compulsivos mejoran con el bloqueo de la recaptación de

serotonina, uno podría esperar un incremento en vez de una disminución del número de lugares disponibles para la recaptación. Otros estudios han encontrado un aumento en los niveles del ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con TOC, reflejando un aumento en el recambio de serotonina en el sistema nervioso central, posiblemente por un aumento en la síntesis de serotonina, aumento en la recaptación, o aumento en el metabolismo intraneuronal. Cabe señalar que los niveles del ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo son de difícil interpretación por una variabilidad grande interindividual, siendo su medición imperfecta (INSEL & WINSLOW, 1990)

Estudios de tratamiento

La evidencia más convincente en favor a un involucramiento de la serotonina en el trastorno obsesivo compulsivo procede de la eficacia única de la clomipramina y de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina en su tratamiento. La clomipramina, la fluvoxamina y la fluoxetina han demostrado ser efectivas en el tratamiento del TOC; la sertralina todavía permanece en duda (HYMAN *et al.*, 1995). En contraste, otros antidepresivos tricíclicos con menor o ningún efecto sobre la recaptación de serotonina, como la desmetilimipramina, nortriptilina, amitriptilina e imipramina, no han demostrado ser efectivas en el TOC (KAHN & MOORE, 1993). Es muy probable que otros neurotransmisores estén involucrados, como lo demuestra el estudio de McDUGLE *et al.* (1990), quienes en-

contraron una mejoría de la respuesta terapéutica de pacientes obsesivo-compulsivos resistentes a fluvoxamina con el uso de neurolépticos a dosis bajas.

COMENTARIOS FINALES

Es evidente que la complejidad del sistema neuroquímico y sus infinitas interconexiones es muy grande. Más aún si consideramos que al hablar de neurotransmisores, como la serotonina, estamos apuntando apenas a la punta del *iceberg* en una serie de acontecimientos intracelulares muchas veces más complejos. Los resultados, frecuentemente contradictorios de las distintas investigaciones sugieren que es difícil imaginar que un sólo neurotransmisor sea el involucrado, y el hecho que ciertas drogas que afectan el sistema serotoninérgico alivien algunos de los síntomas de ansiedad no quiere decir que una alteración en este sistema sea la única explicación; los datos que apoyarían irrefutablemente esta noción no existen en la actualidad (PALFREYMAN & KEHNE, 1991). Un aspecto importante a considerar es que, al hablar de trastornos de ansiedad, nos estamos refiriendo a un grupo de enfermedades que van siendo delimitados cada vez más como entidades discretas, ya sea por estudios genéticos, bioquímicos u otras variables demográficas; esto sumaría más a la complejidad de las investigaciones en este campo. Queda claro que es innegable que algún papel desempeña el sistema serotoninérgico en la ansiedad, pero son necesarios más estudios que clarifiquen el sitio exacto que le corresponde.

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. American Psychiatric Press, Washington D.C., 1994.-2. BARR, LC., GOODMAN, WK, & PRICE LH: "The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder". *International Clinical Psychopharmacology*, 8 Suppl.2: 79-82, 1993.- 3. BRILEY, M & CHOPIN, P: Serotonin in anxiety: evidence from animals models. En Sandler M, Coppen A & Harnett S (ed) *5-Hydroxytryptamine in Psychiatry: A Spectrum of Ideas*, Oxford University Press, Oxford, 1991.- 4. COPLAN, JD., WOLK, SL., & KLEIN DF: Anxiety and the Serotonin 1a Receptor. En Bloom FE, Kupfer DJ (eds), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, New York, 1995.- 5. CURZON, G., KENNETT, GA., & WHITTON P: Anxiogenic effect of the 5-HT_{1c} agonist m-chlorophenylpiperazine. En Sandler M, Coppen A & Harnett S (ed) *5-Hydroxytryptamine in Psychiatry: A Spectrum of Ideas*, Oxford University Press, Oxford, 1991.- 6. CUTLER, NR, SRAMEK, JJ, KEPPEL HESSELINK, JM, et al. "A double blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Ipsapirone versus Lorazepam in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Prospective Multicenter Trial". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13:429-437, 1993.- 7. HOEHN-SARIC, R. & McLEOD: Introduction. En HOEHN-SARIC R & McLEOD DR (eds), *Biology of Anxiety Disorders*, American Psychiatric Press, Inc, Washington, 1993.- 8. HYMAN, SE., ARANA, GW., & ROSENBAUM JF: *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*, 3rd ed., Little Brown and Company, Boston, 1995.- 9. HYMAN, SE. & NESTLER, EJ.: *The Molecular Foundations of Psychiatry*, American Psychiatric Press, Inc, Washington, 1993.- 10. INSEL, TR.: Serotonin in obsessive-compulsive disorder: a causal connection or more monomania about a major monoamine? En Sandler M, Coppen A & Harnett S (ed), *5-Hydroxytryptamine in Psychiatry: A Spectrum of Ideas*, Oxford University Press, Oxford, 1991.- 11. INSEL, TR. & WINSLOW, JT.: Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder. In Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (eds.) *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management*, Year Book Medical Publisher, INC, Chicago, 1990.- 12. KAHN, RS. & MOORE, C.: Serotonin in the pathogenesis of Anxiety. En Hoehn-Saric R & McLeod DR (eds), *Biology of Anxiety Disorders*, American Psychiatric Press, Inc, Washington, 1993.- 13. KATZ, RJ., LANDAU, PS., LOTT, M., et al. "Serotonergic (5-HT₂) Mediation of Anxiety-Therapeutic Effects of Serazepine in Generalized Anxiety Disorder". *Biol Psychiatry* 34:41-44, 1993.- 14. LECRUBIER, Y., PUBCH, AJ., AZCONA, A., et al.: "A randomized double-blind placebo-controlled study of tropisetron in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder". *Psychopharmacology* 112:129-133, 1993.- 15. McDOUGLE, CJ., GOODMAN, WK., PRICE, LH., et al.: "Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder". *Am J Psychiatry* 147: 652-654, 1990.- 16. PALFREYMAN, MG. & KEHNE, JH: Does 5-HT have a role in anxiety and the action of anxiolytics? En Sandler M, Coppen A & Harnett S (ed), *5-Hydroxytryptamine in Psychiatry: A Spectrum of Ideas*, Oxford University Press, Oxford, 1991.- 17. PECKNOLD, JC., LUTHE, L., SCOTT-FLEURY, MH & JENKINS, S: "Gepirone and the Treatment of Panic Disorder": An Open Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13: 145-149, 1993.- 18. PRICE, LH., GODDARD, AW, BARR, LC. & GOODMAN WA: Pharmacological Challenges in Anxiety Disorders. En BLOOM FE, KUPFER DJ (eds), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Ltd, New York, 1995.- 19. ROTH BL: "Multiple Serotonin Receptors: Clinical and Experimental Aspects". *Annals of Clinical Psychiatry* 6: 67-78, 1994.- 20. SANDIN B: Teorías sobre los trastornos de ansiedad. En BELLOCH A, SANDIN B, RAMOS F (eds), *Manual de Psicopatología* Vol. 2, McGraw-Hill, Madrid, 1995.- 21. SCHNEIER, FR., SAOUD, JB., CAMPEAS, R., et al.: "Buspirone in Social Phobia". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13:251-256, 1993.- 22. SHADER, RI. & GREENBLATT, DJ.: The Pharmacotherapy of Acute Anxiety: A Mini-Update. En BLOOM FE, KUPFER DJ (eds), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Ltd, New York, 1995.- 23. SHEEHAN, DV., RAJ, BA., TREHAN, RR & KNAPP, EL: "Serotonin in panic disorder and social phobia". *International Clinical Psychopharmacology*, 8 Suppl.2: 63-77, 1993.- 24. VAN DER KOLK, BA., DREYFUSS, D., MICHAELS, M, et al. "Fluoxetine in Posttraumatic Stress Disorder". *J Clin Psychiatry* 55:517-522, 1994.- 25. VAN VLIET, IM., DEN BOER, JA., & WESTENBERG, HGM.: "Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine". *Psychopharmacology* 115:128-134, 1994.