

## La terapia electroconvulsiva modifica a los receptores de serotonina

■ El tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC) se empezó a utilizar en pacientes psiquiátricos hace más de 70 años, sin embargo se desconoce aún con precisión el mecanismo de acción del que depende su efecto terapéutico. Se ha demostrado por medio de estudios de neuroimagen que el procedimiento produce cambios en el metabolismo de la glucosa y en el flujo sanguíneo del cerebro. Por otra parte, los experimentos preclínicos con marcadores de radioactividad como la deoxi-glucosa, en roedores, encuentran que su aplicación lleva a una reducción rápida de glucosa en algunas zonas del cerebro como el núcleo *accumbens*. También en humanos se ha demostrado por tomografía por emisión de positrones (PET) que su aplicación en pacientes deprimidos induce una significativa reducción del uso de glucosa sobre todo en las áreas fronto-corticales. También se ha comprobado que si se aplica en forma unilateral, la reducción de la glucosa y del flujo sanguíneo se presenta sólo en el lado aplicado. Sin embargo, estos cambios no se pueden considerar directamente como los responsables del efecto terapéutico; por ejemplo no se ha podido comprobar que la reducción de los síntomas depresivos (evaluados por la Escala de Depresión de Hamilton) se correlacione con el grado de reducción de estos parámetros. Por lo tanto la información que se puede obtener por medio de estudios como la PET sólo proporciona información topológica inespecífica, lo que lleva necesariamente a buscar blancos moleculares y cambios en los neurotransmisores como efectos de este procedimiento terapéutico. El sistema de neurotransmisión serotoninérgico ha sido el campo principal de estudios de los fenómenos clínicos relacionados con las alteraciones del estado de ánimo. Ahora se sabe que tanto el transportador de este neurotransmisor como sus diferentes receptores se encuentran en un estado disfuncional en las fases agudas de la depresión. Recientemente el interés de muchos investigadores se ha centrado en el receptor de serotonina subtipo 5-HT<sub>1A</sub> ya que es el principal receptor inhibitorio de serotonina en el Sistema Nervioso Central. En su localización pre sináptica en los núcleos del raquí este receptor regula por auto-inhibición la velocidad de disparo de las neuronas serotoninérgicas así como la cantidad de neurotransmisor liberado. Por su parte, el receptor 5-HT<sub>1A</sub> post sináptico es el mediador de la inhibición excitatoria de la serotonina y se expresa principalmente sobre las neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas. La mayor densidad de

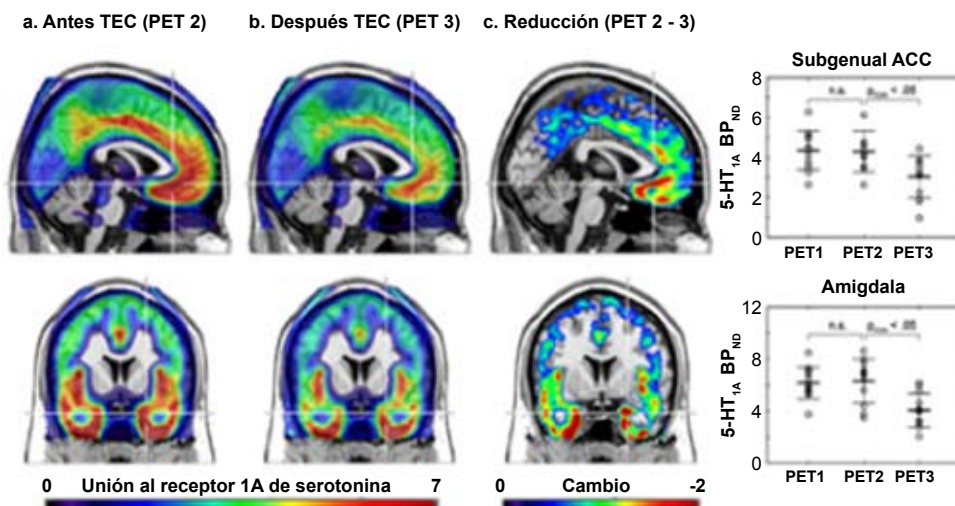
este receptor se encuentra en el hipocampo, la corteza del cíngulo, la corteza órbito-frontal, la insula y la amígdala, lo cual demuestra que la mayor concentración se da en las áreas cerebrales que participan en los procesos emocionales y del afecto. Tanto los estudios *post-mortem* como los estudios de reto farmacológico han demostrado que en los enfermos deprimidos hay una alteración de densidad de estos receptores en las regiones cerebrales mencionadas. De acuerdo a estos hallazgos, la mayoría de los estudios preclínicos dirigidos a dilucidar el mecanismo de acción de la TEC se han enfocado en el sistema serotoninérgico. En conjunto estos estudios muestran que el proceso genera efectos considerables sobre los receptores de serotonina. Por otra parte, los estudios en humanos han demostrado que tanto en los estados depresivos como por efecto de los medicamentos antidepressivos se generan cambios en la funcionalidad del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en varias áreas del cerebro. Esto ha motivado a diversos grupos de investigación a estudiar los cambios que la TEC genera sobre este receptor en particular, sobre todo en pacientes depresivos con condiciones de resistencia terapéutica y con el uso de técnicas de PET y con radioligandos específicos.

En este estudio de reciente publicación se evaluaron a 18 sujetos con depresión unipolar grave, que se sometieron a TEC debido al antecedente de al menos dos intentos infructuosos de tratamiento farmacológico. El diagnóstico se estableció con una entrevista estructurada (SCID) y la intensidad de síntomas y sus cambios a lo largo del estudio con la Escala Hamilton para la Depresión (HAM-D). Los pacientes se seleccionaron en forma cuidadosa y vigilando que no tuvieran contraindicaciones para la aplicación del tratamiento eléctrico. Se evitó en ellos el uso previo (al menos un mes) de cualquier fármaco que pudiera modificar la actividad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. El resto de los medicamentos se mantuvieron estables durante al menos los 10 días previos al tratamiento y a la valoración basal de la actividad del receptor por medio del PET. Por diversas razones algunos de los pacientes no fueron elegibles para el análisis final de los datos, por lo que la muestra terminada fue de 12 sujetos de los cuales ocho fueron mujeres, con una edad promedio de 47 años. El diseño fue de tipo longitudinal e incluyó tres estudios de PET por paciente utilizando un radioligando específico para receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Los PET 1 y 2 se hicieron antes del primer tratamiento de TEC y el tercero siete días después del último tratamiento.

Los autores reportan una reducción importante en la calificación de la escala HAM-D después de los tratamientos en la mayoría de los pacientes. El 83% de ellos se consideraron como respondedores. Tres lograron la remisión del cuadro y dos mostraron una respuesta insuficiente. Con

respecto a los cambios del receptor  $5\text{-HT}_{1A}$ , los estudios de PET post-tratamiento mostraron reducciones importantes en la concentración de receptores. Estas reducciones logran diferencias pico ( $> 25\%$ ) en los núcleos *accumbens*, la corteza órbito-frontal, la ínsula, el hipocampo y la amígdala. En ninguna región cerebral se encontró un incremento de la densidad. No se encontraron diferencias en este parámetro al estudiar de manera individual cada uno de los hemisferios cerebrales. No hubo tampoco una correlación entre la magnitud de la reducción y el grado de respuesta antidepressiva valorada por la Escala HAM-D. Estas reducciones se observan en la figura que se copia del artículo original (ver figura).

datos encontrados en los trabajos preclínicos que muestran decrementos de la concentración de la densidad del receptor en la región del hipocampo posterior al tratamiento eléctrico. En conjunto el trabajo muestra una reducción global de la población de receptores como efecto del tratamiento eléctrico en un grupo de pacientes con depresión mayor. La mayor parte de las reducciones se observaron en las áreas cerebrales que están involucradas en la regulación de las emociones. Las alteraciones funcionales en estas áreas ya han sido descritas como un denominador común en los estados depresivos, por lo que se puede considerar que el mecanismo de acción antidepressiva de la TEC se lleva a cabo sobre mecanismos moleculares semejantes, particu-



El principal hallazgo de este estudio fue que la valoración longitudinal con PET mostró una reducción global del receptor  $5\text{-HT}_{1A}$  como efecto del tratamiento con la TEC, principalmente en la corteza y en la región del hipocampo y la amígdala. La reducción de receptores  $5\text{-HT}_{1A}$  post-sinápticos en las regiones corticales observadas en el estudio demuestran que los resultados son muy semejantes a los

larmente en el receptor  $5\text{-HT}_{1A}$  como lo que sucede con los fármacos que tienen este mismo efecto clínico.

### Bibliografía

LANZEBERGER R, BALDINGER P, HAHN A y cols.: Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Mol Psychiatry*, 18:93-100, 2013.