



Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia

Director Luis María Zieher // **Editora científica** María Cristina Brió

Volumen II

Trastornos depresivos

Parte I: Neurobiología y consideraciones diagnósticas

Luis María Zieher
María Cristina Brió

Tratado de
Psicofarmacología y Neurociencia
Volumen II
Trastornos depresivos
Parte I: Neurobiología y consideraciones diagnósticas

Luis María Zieher
María Cristina Brió

Tratado de
Psicofarmacología y Neurociencia
Volumen II
Trastornos depresivos
Parte I: Neurobiología y consideraciones diagnósticas

Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Tratado de psicofarmacología y neurociencias: trastornos depresivos. Parte I: neurología y consideraciones diagnósticas / Luis María Zieher ... [et. al.], dirigido por Luis María Zieher. - 1a ed. - Buenos Aires : Sciens, 2010.
v. II, 208 p. ; 24x17 cm.

ISBN 978-987-23649-6-0

1. Psicofarmacología. 2. Farmacología. 3. Neurología. I. Zieher, Luis María
II. Zieher, Luis María, dir.
CDD 615.1

PRIMERA EDICIÓN
JULIO DE 2010

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN: 978-987-23649-6-0

© 2010, Editorial Sciens S.R.L. ©
Juan F. Seguí 3569, 2° "C", C.A.B.A.
Tel/Fax: (5411) 4802-8775
www.sciens.com.ar
info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Índice

Autores	10
Prólogo	13
María Cristina Brió	
Descripción de la obra	15
1 - Procesamiento sistémico de la información por el Sistema Nervioso Central	19
Procesamiento de la señalización en el Sistema Nervioso Central	21
Daniel Fadel, Luis María Zieher	
Neurobiología de la depresión	65
Luis María Zieher	
2 - Hipótesis de redes en la depresión	79
Luis María Zieher	
3 - Depresión infantojuvenil. Vínculos con la epigenética y con el neurodesarrollo	89
María Cristina Brió	
4 - Distimia	111
Adriana Sánchez Toranzo, Federica Hansen	
5 - Depresión bipolar	127
Federica Hansen, Adriana Sánchez Toranzo	
6 - Trastornos afectivos y trastorno límite de la personalidad: convergencias y divergencias	153
Diego Cohen	
7 - Evaluación neuropsicológica en el trastorno depresivo	181
Demián F. Goldstein	
8 - Síndrome depresivo inducido por interferón	189
Olga Bondolfi	

Director

Luis María Zieher

Médico.

Ex Profesor Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Investigador Principal del CONICET.

Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFyM.

Editora

María Cristina Brió

Médica.

Especialista en Psiquiatría Infantil.

Especialista en Pediatría.

Magister Psiconeurofarmacología y en Psiconeuroinmunoendocrinología, Universidad Favaloro.

Docente del Postgrado de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Médica psiquiatra del CESAM N° 1 "Hugo Rosarios", CABA.

Autores

Olga Bondolfi

Médica Especialista en Psiquiatría.

Integrante del Grupo Universitario de Psicofarmacología. Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFyM).

Diego Cohen

Doctor en Medicina, área Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Docente Investigador, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Jefe de trabajos prácticos (*ad honorem*) 1º Cátedra de Psiquiatría, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Especialista en Psiquiatría.

Miembro Titular de la Asociación Psicoanalítica Argentina.

Miembro del Grupo Universitario de Psiconeurofarmacología.

Daniel Fadel

Médico Psiquiatra.

Jefe de Trabajos Prácticos de la 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Demián F. Goldstein

Lic. en Psicología

Servicio de Guardia y Servicio de Gerontopsiquiatría, Hospital de Salud Mental Dr. "Braulio A. Moyano", Buenos Aires.

Ex - Dirección Medicina del Trabajo, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. .

Federica Hansen

Médica Psiquiatra.

Ex Residente del Hospital "J. T. Borda".

Ex Jefe de Residentes Hospital "J. T. Borda".

Ex vicepresidente del Capítulo de Emergencias Psiquiátricas de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Adriana Sánchez Toranzo

Médica Psiquiatra

Docente adscripta en Farmacología, 1ª Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Jefa de Trabajos Prácticos, 1ª Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Presidente Honoraria del Capítulo de Emergencias Psiquiátricas de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Integrante del Grupo Universitario de Psicofarmacología, Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFyM).

Prólogo

La depresión, patología de la que se tiene conocimiento desde la antigüedad a través de diferentes expresiones artísticas y literarias es altamente prevalente; y está asociada con tasas altas de discapacidad, cronicidad, recaídas y recurrencias.

El término depresión proviene del latín, de *de* y *premere*, cuyo significado es "empujar hacia abajo" y su utilización data del siglo XVIII. Antes del siglo XIX, varios términos como melancolía (del griego *μελας* "negro" y *χολη* "bilis"), vapores o reacciones histéricas se equiparaban al significado de depresión.

En la Edad Media, Pablo de Egina, describió en su *Epitome* a la melancolía como "un trastorno del intelecto sin fiebre... Los síntomas comunes a todos ellos son el miedo, la desesperación y la misantropía. Algunos desean la muerte y otros tienen miedo a morir, algunos ríen constantemente, y otros sollozan, algunos se creen impelidos por altas instancias, y predicen el futuro, como si estuvieran bajo la influencia divina; y a estos, por ello se les llama endemoniados o posesos" (Pablo de Egina, *Corpus Medicorum Graecorum*, IX, 1,2, Ed. Heiberg).

En siglo XIX, Étienne Esquirol diferenció la demencia de una forma de depresión que denominó lipemanía (depresión melancólica). Este hecho representa la primera instancia en que la melancolía fue entendida como un trastorno del afecto más que una forma de insania. A través del tiempo la descripción de la patología y la forma de denominarla fueron cambiando. Aparecieron los conceptos de distimia en lugar de melancolía, la que consistía en tristeza, miedo, ansiedad, desconfianza e irritabilidad (Fleming, 1844); el de hipocondría como una subforma de depresión (Leidesdorf, 1860); y el de la ansiedad como característica que se presentaba simultáneamente con la depresión (Roller, 1880).

A fines del siglo XIX, Emil Kraepelin describió dos formas de melancolía, una adquirida que ocurría en la mitad de la vida o en la ancianidad, involutiva y que no requería de predisposición; y otra forma, constitucional o innata de manía, depresión o insania circular.

A partir del siglo XX, al mismo tiempo que se extendió el uso del término depresión, aparecieron conceptualizaciones psicoanalíticas del desorden, a medida que el psicoanálisis cobraba fuerza como teoría y técnica para el tratamiento de las enfermedades mentales.

Paralelamente, en el siglo XX, Kurt Schneider distinguió la depresión endógena, sin un desencadenante aparente; de la depresión reactiva, causada a menudo por problemas exógenos. Esta caracterización tuvo una enorme influencia durante gran parte del siglo y el término depresión endógena fue incluido, por otra parte, en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales III* (DSM III, 1980).

Actualmente, la depresión es considerada una patología neurobiológica compleja que no tiene una causa singular identificable. Como otros trastornos complejos es producida por múltiples alteraciones genéticas en su interacción con variados factores ambientales. Un 15 % de la población de países desarrollados la padeció una vez a lo largo de su vida y un 5 % sufrió un episodio de depresión mayor en el último año. Las mujeres tienen el doble de probabilidades de padecerla que los hombres.

Los progresos en el campo de la Psiquiatría, de la Neurociencia y de la Psicofarmacología

permitieron avances en el conocimiento de los diversos mecanismos que subyacen a la enfermedad depresiva. A pesar de esto, la patofisiología de la depresión no ha podido determinarse completamente. La heterogeneidad de los síndromes y de sus etiologías y el hecho de que algunas características como la culpa o la suicidabilidad sean irreproducibles en modelos animales impide una comprensión más acabada de los procesos involucrados.

Aparece la necesidad imperiosa de definir endofenotipos, marcadores biológicos que permitan elucidar las bases neurobiológicas de los circuitos relevantes en los trastornos psiquiátricos, como también su función normal o patológica, en aras de obtener diagnósticos más objetivos y tratamientos más eficaces.

Dra. María Cristina Brió

Descripción de la obra

Capítulo 1

Procesamiento sistémico de la información por el Sistema Nervioso Central

El procesamiento sistémico que se desarrolla en este capítulo involucra la conformación dinámica de las redes neurales de procesamiento sobre la base de "sistemas" de señalización a nivel molecular y fisiológico y la ulterior inserción del individuo en el nivel social.

Se esquematiza, también, la relación entre la corteza y los niveles subcorticales en los llamados por Carlsson, circuitos córtico-estrio-tálamo-corticales.

Capítulo 2

Hipótesis de redes en la depresión

La depresión posee características que resultan de cambios plásticos generados en el Sistema Nervioso Central por su interacción con el ambiente. En este artículo se realizará una revisión de los tres niveles de acción involucrados en la fisiopatología de la depresión: el nivel molecular, el procesamiento sistémico y el procesamiento por redes neuronales, entendido este último como un sistema paralelo de procesamiento de la información que conforma un entramado complejo.

Capítulo 3

Depresión infantojuvenil. Vínculos con la epigenética y con el neurodesarrollo

El objetivo de este trabajo es analizar la problemática planteada en el diagnóstico y el tratamiento de la depresión en períodos tempranos de la vida, a través del análisis de la neurobiología, la clínica y el tratamiento farmacológico del trastorno. Comentar, además, el consenso internacional sobre la seguridad y la eficacia de los antidepresivos en este período de la vida.

Capítulo 4

Distimia

En este trabajo se presenta las herramientas para diagnosticar la distimia, un trastorno subdiagnosticado y generalmente mal tratado, que produce un importante deterioro en el área laboral social y familiar, y que proporciona una baja calidad de vida.

Capítulo 5

Depresión bipolar

La complejidad del diagnóstico y del tratamiento de la depresión bipolar requiere la organización de estrategias tanto clínicas como farmacológicas que son analizadas con precisión en este artículo.

Capítulo 6

Trastornos afectivos y trastorno límite de la personalidad: convergencias y divergencias

Este capítulo intenta dilucidar la compleja relación entre el trastorno límite de la personalidad y los trastornos afectivos, las diferencias en la neurobiología y las implicancias de esas diferencias y superposiciones en la implementación de los tratamientos.

Capítulo 7

Evaluación neuropsicológica en el trastorno depresivo

Este artículo pone en evidencia la necesidad de la evaluación neuropsicológica en la depresión. Describe las técnicas que pueden conformar una batería útil para evaluar funciones como la atención, la memoria, la sensopercepción y la función ejecutiva; las que presentan algún grado de deterioro en cuadros depresivos.

Capítulo 8

Síndrome depresivo inducido por interferón

La utilización del interferón alfa y beta en diversas patologías médicas permitió observar la aparición de trastornos psiquiátricos, en particular síndromes depresivos secundarios a su indicación.

Este trabajo analiza los mecanismos por los que los interferones promueven estos efectos adversos así como también su prevención y tratamiento.

Procesamiento sistémico de la información por el Sistema Nervioso Central*

Resumen

El procesamiento de la información por el SNC es un tema complejo, difícil de estudiar y comprender, pero apasionante en todos sus aspectos, desde la integración en niveles que van de lo molecular, fisiológico y sistémico hasta la emergencia de los niveles conductuales, la mente en todos sus atributos y las salidas del SNC: cognitiva, ejecutiva, emocional, motora, etcétera.

Para cumplir su papel adecuadamente, el SNC desde su desarrollo y hasta alcanzar la maduración adulta, cambia continuamente sus estructuras y funciones predeterminadas en el genoma (invariable), pero adecuándose a las necesidades y los desafíos por procesos de plasticidad que “encarnan” el entorno, a través de cambios epigenéticos para conformar el fenotipo (cambiante) en todos los niveles de procesamiento.

El procesamiento sistémico que se desarrolla en este capítulo involucra la conformación dinámica de las redes neurales de procesamiento sobre la base de “sistemas” de señalización a nivel molecular y fisiológico y la ulterior inserción del individuo en el nivel social, de la cual recibe los ingresos de señales (*inputs*) y al cual emite las resultantes del procesamiento sistémico (*outputs*), que son propiedades emergentes con todos sus atributos y complejidades, e incluyen la psique o mente y la lectura de esta por la conciencia reflexiva o conciencia del yo (*consciousness*).

Se esquematiza, también, la relación entre la corteza y los niveles subcorticales en los llamados por Carlsson, circuitos córtico-estrio-tálamo-corticales, que sobre la base de las eferencias de las neuronas piramidales o principales corticales, genera circuitos de retorno por colaterales directas e indirectas, generalmente células GABAérgicas que tienden a modular, de modo dinámico, ya sea positiva o negativamente la señalización cortical hacia las diferentes salidas (*proceso top-down*).

Las enfermedades neurológicas o psiquiátricas afectan esta conformación y las técnicas imagenológicas modernas son capaces de detectar cambios que se correlacionan (“consciencia”) con la signosintomatología de estos procesos y ayudan al desarrollo de los medios terapéuticos que tiendan a corregirlos o permitan comprender el mecanismo de reacciones adversas y efectos colaterales de los fármacos con actividad sobre el SNC.

El capítulo se divide en dos partes. La Primera parte, “Procesamiento de la señalización en el Sistema Nervioso Central” aborda, entre otras cuestiones de relevancia, la determinación genética y la epigenética, las características de los neurocircuitos y los niveles de complejización del procesamiento.

La Segunda parte, “Neurobiología de la depresión”, está destinada a los aspectos específicos del procesamiento neurobiológico de las emociones, el estrés y su relación con la depresión.

* Extraído de Luis María Zieher y colaboradores, *Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*, Colección Farmacología, 3ra. Edición, Primera reimpression. Gráfica Siltor, 2003.

Primera parte

Procesamiento de la señalización en el Sistema Nervioso Central

Daniel Fadel, Luis María Zieher

Constitución y funcionamiento de los circuitos de procesamiento de señales en el SNC

Determinación genética

Desde la gestación, la información genética codificada en el ADN y alojada en los cromosomas, es necesaria para producir o guiar el crecimiento. Toda falla en la carga de esa información podrá ser responsable de alteraciones que se expresarán a lo largo de la vida. Cuando la alteración en la codificación genética implica **aspectos morfológicos** del organismo (agenesia de órgano), la expresión anormal se verifica desde el nacimiento. Cuando la secuencia patológica del ADN es la encargada de guiar el **desarrollo de estructuras** vinculadas a **programas de acción** (motricidad, expresión verbal, etcétera) la falla se presenta durante la evolución de esos programas en el transcurso del crecimiento. En estos casos, a medida que se expresa la disfunción, esta se puede mensurar cuanti y cualitativamente comparandola con el desarrollo esperado para cada edad como ocurre en las enfermedades neurodegenerativas.

La corea y la atetosis de la enfermedad de Huntington son síntomas capitales del trastorno del movimiento, pero los cambios en su estado anímico hacia la manía o la depresión y su progresivo déficit cognitivo, que es el fenómeno demencial, no constituyen aspectos comórbidos o complicacio-

nes de la enfermedad, sino que configuran la expresión motora, psíquica y cognitiva de esta enfermedad neurodegenerativa. Lo mismo ocurre en la sintomatología deficitaria de la demencia de Alzheimer, que incluye la depresión como expresión psíquica de la enfermedad neurodegenerativa, la apraxia como expresión neurológica y la hipomnesia o amnesia como componente cognitivo. De esta manera, se comprenderá que la mixtura de los síntomas neurológicos y psiquiátricos expresan la modalidad de procesamiento del SNC, el cual no divide las distintas funciones para nutrir a cada especialidad médica como un campo exclusivo. **El SNC genera especificidades y especializaciones de los distintos circuitos de procesamiento, los cuales se integran y no excluyen en la tarea de decodificación de las distintas señalizaciones y en la constitución de las respuestas correspondientes.**

De esta manera, nuestro cerebro (*brain*) construye mente (*mind*) como producto de su trabajo.

Determinación epigenética

En muchos casos, para que la expresión patológica se concrete (por ejemplo, ciertas enfermedades mentales, neurológicas, cardiovasculares, endócrinas, etcétera) serán las características del desarrollo las que contribuirán en gran medida a desencadenar

la morbilidad. Influyen para ello el entorno y las experiencias vividas (elementos epigenéticos), además de la ya mencionada carga genética. La interacción entre el componente genético y el entorno (epigenético) es **bidireccional**, dado que así como el entorno influye en la expresión genética, la carga genética será determinante en la generación de "patrones de funcionamiento".

Lo específico de la especie estará dado por lo genético, y lo específico del sujeto estará dado por las experiencias fenotípicas, influyendo un campo sobre el otro. Hay investigaciones que abonan estos criterios:

1) Las ratas con *knock out* genético para el receptor glutamatérgico NMDA en la región CA1 del hipocampo presentan déficits electrofisiológicos, conductuales y cognitivos que pueden ser revertidos cuando se los expone a un medio enriquecido que incluya el ejercicio durante 3 h en un período de 2 meses. Un "entorno enriquecido" incluye en el sitio de hospedaje de los animales túneles, juegos, cambios en la localización de los alimentos en forma frecuente, actividad física a través de roldanas y la interacción con otros animales pares de la misma especie. El sitio de hospedaje estándar es rutinario y sin cambios en la localización de los alimentos, con escasa o nula interacción con otros animales pares de la misma especie y no contiene elementos para la actividad física.

2) En ratas que padecieron accidentes cerebrovasculares (ACV) inducidos por la ligadura de la arteria cerebral media se evidenció notable mejoría en los reflejos posturales y en el empleo de sus miembros, cuando en el transcurso de los 15 días posteriores al ACV estuvieron en un medio enriquecido.

3) Las ratas con epilepsia y envejecimiento, sometidas a 3 semanas de ejercicio no desarrollaron convulsiones ante la inyec-

ción de kainato.

4) La enfermedad de Huntington no se desarrolla en ratas, pero puede ser reproducida experimentalmente por medio de la transferencia del exon 1 del gen de la huntingtina humana en ellas. La huntingtina es una proteína ubicua en el SNC, de alto peso molecular y de función aún desconocida. Las mutaciones del exon 1 de su gen, localizado en el brazo corto del cromosoma 4, traen aparejada la producción de una proteína con una secuencia adicional de poliglutaminas en el extremo N Terminal (dado por la repetición excesiva de su secuencia codificante CAG) que es neurotóxica, especialmente para las neuronas estriales gabaérgicas **MSSN** (*medium size spiny neurons*). La neurotoxicidad se debe a la misma inclusión citoplasmática de huntingtina, o a la interferencia que esta provoca en la transcripción génica, en la función del citoesqueleto o en la neurotransmisión.

Cuando se utiliza el modelo del trastorno de Huntington en ratas transgénicas, estas desarrollan la enfermedad y si se las expone a un entorno enriquecido entre la primera y la cuarta semana posterior al parto, puede incrementarse el volumen cerebral periestriaral con retraso en la formación de los cuerpos de inclusión citosólicos estriales. Estos cambios morfológicos se expresan en un aumento en las conductas de exploración y las destrezas motoras, y se evitan también las convulsiones.

Todo ello retrasa el momento de comienzo de la enfermedad. Así, con la base genética, un cerebro se conforma de acuerdo con las características propias de la especie (**especificidad**), teniendo un patrón universal, dado que cada núcleo cerebral se ubica de acuerdo con esas leyes. Pero, el patrón individual que hace a la subjetividad de cada individuo, y en ello su razón psíquica, estará dado por su **historicidad**. Esta, es

materia de estudio y de abordaje terapéutico en la psicoterapia. Sin embargo, para alojarla se requiere de la materia o sustrato neural para que las huellas mnésicas persistan y se constituyan en la particularidad del sujeto, cuyo cerebro ya no es igual a otro y donde la diferencia estará dada por las diferencias sinaptogénicas dependientes de los fenómenos vividos. Los **eventos vividos**, que generan **memorias**, se almacenan por procesos de plasticidad neuronal y construyen los **patrones de funcionamiento**, que también están marcados por las experiencias. Esa es la importancia de las conexiones sinápticas como base neural o estructural de las conexiones psíquicas que cada sujeto abordará en su vida.

El SNC se encuentra en un continuo cambio, tanto a nivel neurogénico como sinaptogénico, construyendo sinapsis cuando hay aprendizaje y memorización de nuevas experiencias, mientras otras conexiones, que no reciben ningún estímulo trófico, se desmembran. Este proceso continuo implica que todos los eventos de interacción con el medio, en el período de crecimiento, permitirán un óptimo ensamble sinaptogénico para el procesamiento de señales, con una aptitud adecuada para la decodificación de la información y la generación de respuestas adaptativas.

Es de destacar que en el sueño, en la fase REM, se consolidan memorias procedurales o de secuenciación luego del aprendizaje diurno, lo que parece generar nuevas sinapsis en circuitos córtico-estriatales durante esa fase del dormir. Del mismo modo, la fase no REM del sueño se vincula con la consolidación de memorias explícitas más relacionadas con la **actividad hipocampal** y **amigdalina** del aprestamiento diurno. Las memorias que se consolidan en el dormir lo hacen bajo la modalidad *off line*, dado que cuando los procesos cogniti-

vos transcurren, no cuentan con la activación de la corteza prefrontal (CPF), por lo cual operan sin la memoria *on line* o *working memory*. El aprendizaje y las memorias *off line* modifican el cerebro por la remodelación sináptica acontecida durante la noche, siempre que se conserve la alternancia de las fases REM/no REM en la arquitectura fisiológica del sueño.

Esto significa que las experiencias vividas en el campo subjetivo, tienen expresión en el campo biológico a través de la construcción de redes sinápticas sobre bases lógicas, no azarosas. Estas conexiones sinápticas, que generan distintos programas, siguen un orden en la constitución de sinapsis de tipo correlativo que Donald Hebb entendía ya en 1949 como "actividad correlacionada".

Así, el programa sensoriomotor se organiza bajo la modalidad somatotópica, la expresión verbal se organiza bajo un orden lógico en la significación del lenguaje, el programa visual se organiza bajo la modalidad retinotópica, etcétera. **Organizando circuitos de procesamiento por actividad correlacionada.** La correspondencia determinará la conformación de mapas sensoriales y motores. Esto permite la decodificación de las señales, para la correcta concatenación de unidades de movimiento que generarán movimientos complejos o específicos consistentes en mover un brazo o la mano para poder tomar objetos. Se consigue incluso que, ya desde la misma formulación verbal de la consigna, el sujeto tenga una representación mental de los movimientos que realizará, dado que se comparte implícitamente con el interlocutor un código simbólico en la misma conversación, sobre las dimensiones que el objeto tiene y así se puede calcular el diámetro de apertura de los dedos que lo tomarán, sin necesidad de medición previa. La torpeza motora que padece el ser humano al

comienzo de su crecimiento lo lleva a la reiteración de las acciones motoras hasta poder alcanzar sus objetivos. Esta ejercitación ha permitido, durante el crecimiento, generar la representación mental de las dimensiones, pero esta puede perderse en las lesiones cerebrales (orgánicas) que afectan los mapas representacionales ("correlato mental"). Lo mismo ocurre con la construcción del pensamiento, dado que cuando un sujeto mantiene una conversación con otro, ambos construyen un campo común, en el que comparten la misma significación de cada palabra en el contexto de una frase, cuya secuencia no es azarosa sino lógica y que es compartida.

La velocidad normal en la construcción de la narrativa se diferencia de la bradipsiquia que presenta la enfermedad de Parkinson cuyo correlato motor es la bradikinesia, o la taquipsiquia con fuga de ideas que caracteriza a la enfermedad bipolar en fase maníaca con el correlato de agitación motora o tasikinesia. Otro ejemplo es la perseveración cognitiva o viscosidad del pensamiento de la esquizofrenia que puede coexistir con perseveraciones motoras cuando prevalecen los síntomas negativos. La jergafasia o "ensalada de palabras" se debe a la pérdida de la idea directriz y aparece entre los síntomas positivos de la esquizofrenia. Asimismo, la decodificación cenestésica patológica de los pacientes amputados que presentan presencia fantasma del miembro amputado, o en otras oportunidades el dolor fantasma, es una muestra del fenómeno de plasticidad que opera en nuestro cerebro a partir de las modificaciones que ocurren a nivel periférico, y que remodelarán el mapa sensorial cortical. La amputación de un miembro provoca que las zonas corticales cerebrales perimetrales a aquella que representaba al miembro amputado originalmente gene-

ren, por fenómenos plásticos, una expansión representacional a otras zonas corticales ante la ausencia del miembro amputado que dejó de enviar señales tróficas al SNC. De esta forma, se sostiene que el cuerpo real está representado en el cerebro (*The body in the brain: Neural basis of corporeal awareness*; Berlucchi y Aglioti), constituyendo el esquema corporal o imagen corporal de cada persona.

El cuerpo real de un ser humano no necesariamente debe coincidir con el cuerpo virtual o representado, dado que el modelo del miembro fantasma desenmascara dicha discordancia primordial. A la inversa, cuando se producen lesiones del propio SNC, puede desencadenarse la vivencia subjetiva de miembros supernumerarios, o el desconocimiento o rechazo de una parte del cuerpo contralateral a la lesión central. Incluso puede producirse un desconocimiento espacial de todo el hemicuerpo contralateral a la lesión (generalmente vascular) ocurrida en el SNC. Las lesiones de la corteza insular pueden generar asimbolia del dolor, sin que se pierda la capacidad de su registro, llevado a cabo esto último por la corteza sensorial.

En los trastornos de la alimentación, sin que medie una lesión típica como ocurre en los ACV o en los tumores cerebrales, se presenta una alteración en el cuerpo representado, capaz de distorsionar luego las conductas alimentarias.

En las dismorfofobias se constata también una alteración en la representación mental del mapa corporal.

Características de los neurocircuitos

Por estudios anatomopatológicos, neuroimagenología estructural y funcional, etcétera, el estado actual del conocimiento permite hipotetizar que:

- 1) Un circuito neural procesa señales en

serie, que se traducen o interpretan como motoras, cognitivas o afectivas de acuerdo con cada uno de los circuitos por donde discriminan la señalización separadamente y son llamados **canales**.

2) Estos circuitos no son totalmente independientes, dado que mantienen una interdependencia gracias a las conexiones **paralelas** que los ligan entre sí, cuando atraviesan distintas estructuras anatómicas o núcleos de relevo por los que transitan (estriado, tálamo). Estas conexiones paralelas son llamadas **subcanales**.

3) Hay una constante remodelación sináptica en el cerebro que implica un proceso dinámico capaz de provocar una neuroplasticidad normal (aprendizaje normal en el crecimiento) o patológico (aprendizaje patológico en las adicciones o en el dolor crónico).

El fenómeno mental adviene como consecuencia del funcionamiento de nuestro cerebro. En el período crítico del neurodesarrollo podría compararse (sin ser idénticos) a un sistema computacional, donde el *software* (mente) es la consecuencia del funcionamiento del *hardware* (cerebro) bajo la conducción de un programador externo (otras personas). Cuando el humano adquiere mayor complejización y autonomía, logra leer su propia mente y con ello la de los demás (conciencia reflexiva o *consciousness*) sin necesidad de un programador; pues la producción de mente ya sería la resultante del *software* y el *hardware* imbricados:

- Los estímulos que operan sobre un sujeto en crecimiento, serán procesados como señales a través de su cerebro, tanto cuando se trata de palabras como también de movimientos o sensaciones. A partir de estos *inputs*, se producirán fenómenos bioeléctricos que, a su vez, transmitirán la señal a través del disparo (*firing*) neuronal

provocando la activación de otras neuronas (nivel neurofisiológico de procesamiento). Probablemente, de acuerdo con la modalidad del disparo, se formalizarán los patrones (*patterns*) de disparo, con la consecuente liberación de neurotransmisores en el caso de las uniones sinápticas químicas (nivel neuroquímico de procesamiento).

- También el sistema cuenta con otra modalidad de transmisión del estímulo sin la mediación de neurotransmisores, cuya característica es el acoplamiento eléctrico neuronal a través de las uniones *gap*, que transmiten señales a mayor velocidad y por reclutamiento funcional eléctrico de neuronas en coincidencia temporal (acoplamiento electrotonico).

- La transmisión del impulso, por cualquiera de las dos formas anteriores, no quedará circunscripta a una determinada zona del cerebro. Esto significa que distintos grupos neuronales, localizados en distintas zonas anatómicas (corteza, tálamo, estriado), con distintas características morfológicas en su estructura celular (células piramidales glutamatérgicas, estriales gabaérgicas, etcétera), diferentes neurotransmisores sintetizados por ellas mismas (Glu, GABA), reciben distintas aferencias en sus lugares de alojamiento (DA desde la sustancia negra *pars compacta* - SNC-) y pueden activarse y procesar en serie y en paralelo, a partir de una misma señal generadora.

Esto define a un circuito y sus correspondientes neuromodulaciones y neuroplasticidad que implican su constante remodelación influenciada por distintos estímulos tróficos (nivel de microcircuitos y macrocircuitos de procesamiento). Por lo tanto, el valor de estos hallazgos destituye la antigua vinculación de la patología mental a determinadas lesiones anatómicas específicas y excluyentes y se arriba al conoci-

miento de los distintos circuitos de procesamiento.

Estos circuitos comparten estructuras anatómicas e integran funciones, a la vez que operan en red (*network*) por las distintas localizaciones que recorren en su conjunto. El neocórtex está dividido en regiones relacionadas por funciones especializadas y cada región asume una función particular que se genera por la modalidad de los distintos *inputs* talámicos que le llegan. Este *input* talámico será como un "punto a punto" de acuerdo con la modalidad sensorial representada:

- la corteza visual es retinotópica
- la corteza auditiva es tonotópica
- la corteza somatosensorial es somatotópica, etcétera.

La actividad distribuida y dividida en conjuntos de módulos sería el correlato neural de las funciones cognitivas superiores sin que ninguna estructura anatómica tenga la exclusividad de cada módulo de procesamiento. Si bien hay un funcionamiento jerárquico en el SNC, se destituye la creencia de adjudicar excluyentemente las funciones psíquicas superiores a las cortezas cerebrales y se genera el concepto de funcionamiento en red, donde la integración córtico-subcortical está presente en todas las funciones que lleva a cabo el SNC. A partir de allí, lo neurológico y lo psiquiátrico no pueden ser compartimentos excluyentes.

El procesamiento en red implica que cada circuito puede tener dirección córtico-subcortical, córtico-cortical, etcétera. A su vez, un circuito puede tener una línea direccional respetando un orden secuencial o en cascada; se denomina a dicha modalidad procesamiento en serie.

Procesar en serie es respetar pasos sucesivos donde cada uno de ellos es continuado por otro, en un orden secuencial no

azaroso, recibiendo información y generando respuestas.

Se sigue la vía jerárquica, donde el origen de la señal de control o comando precede a su efector en el sistema organizado en serie, pudiendo persistir dicho funcionamiento aun cuando se genere una retroalimentación tanto positiva como negativa. Si bien el SNC tiene circuitos armados en serie, no significa que esta forma operacional sea única.

Esto se debe a que la señal de control o comando que origina el estímulo que se propagará en serie no está aislado, sino que opera en un sistema y, por lo tanto, está influido por otros estímulos que pueden modificar su patrón de señalización. Esto significa que puede haber un antecmando que tenga la capacidad de modificar a dicho comando, operando en paralelo y modificando constantemente las variables, y se constituye así en un modelo operacional no lineal o "caótico" (Figura 1).

La autoorganización de las células en sistemas complejos interactivos presenta una dinámica no lineal, donde **un estímulo en un microcircuito puede generar a distancia un efecto no previsto inicialmente y hasta oponerse a la respuesta esperada.**

La locomoción se **programa** en áreas del cerebro que comienzan a tener disparo neuronal antes de la ejecución del movimiento propiamente dicho. Como la programación antecede a la ejecución, es por esta razón que el área suplementaria motora (ASM) se activa temporalmente antes que la corteza motora (CM), que es la principal ejecutora del movimiento. Incluso antes de la ejecución, se produce activación de la corteza parietal posterior (CPP), que es considerada como una corteza asociativa. Allí se procesan señales escópicas provenientes del campo ocular y también contextuales aportadas e integradas por el

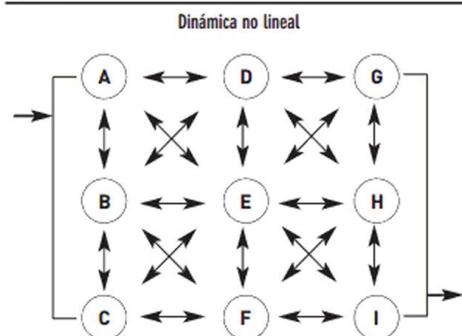
hipocampo.

Hay procesamiento de señalización córtico-cortical, en serie, ASM-CPP-CM, donde la activación de las neuronas piramidales en la CM imprimirán la locomoción a través de la proyección espinal. Pero, en forma simultánea a los eventos córtico-corticales, se activan las proyecciones córtico-estriales también en serie, que parten desde las zonas corticales motoras y se dirigen al estriado dorsal, fundamentalmente al putamen (estriado motor). La activación córtico-cortical y córtico-estriatal conforman un procesamiento en paralelo. Además, hay proyecciones córtico-tálamicas glutamatérgicas con su correspondiente bucle o *loop* de retroalimentación tálamo-cortical, también glutamatérgico. Es importante la regulación gabaérgica inhibitoria de este *loop* que se lleva a cabo por el núcleo reticular del tálamo (NRT) balanceándose la neurotransmisión excitatoria con la inhibitoria. Al putamen llegan proyecciones desde las distintas zonas corticales mencionadas (ASM, CPP, CM) en tres distintos

caminos descendentes que son paralelos entre sí.

Para que ese movimiento se programe y luego se ejecute, debe haber una **motivación**. Es decir, un evento que lo cause o lo aliente y que puede ser externo o interno. En los momentos que ocurre la motivación, que es una experiencia fundamentalmente subjetiva y puede implicar una gratificación o *reward*, hay disparo neuronal en los ganglios de la base (GB), en la localización ventral del estriado (estriado límbico: núcleo *accumbens* NAc). Específicamente el NAc es activado por proyecciones glutamatérgicas provenientes de la amígdala, del hipocampo y de la corteza orbitofrontal (COF), contando también con proyecciones dopaminérgicas provenientes del área tegmental ventral (ATV) que formalizan la condición necesaria para la correspondiente activación del circuito mesolímbico. Por ello, la vía mesolímbica y mesocortical dopaminérgica, proveniente de zonas subcorticales, puede ser considerada el antecomando en paralelo que modificará al comando motor. Influyen a nivel estriatal (subcortical) sobre las neuronas gabaérgicas de proyección y a nivel cortical sobre las neuronas glutamatérgicas piramidales y las no piramidales GABAérgicas de la CPF y sobre las motoneuronas de la CM. Estas últimas producen la proyección espinal del haz piramidal. Cualquier modificación del tono dopaminérgico podrá modificar las conductas motoras. Se sabe que la aceleración psicomotora o las estereotipias motoras generadas por los psicoestimulantes centrales, como la anfetamina o la cocaína, se deben a un aumento en la disponibilidad de catecolaminas centrales y entre ellas la DA, que a nivel estriatal se comporta como un neurotransmisor primordial que modula a las neuronas gabaérgicas de proyección y sobre las terminales glutamatérgicas de la

FIGURA 1



Unidades autoorganizadas que forman una red interactiva con nuevas propiedades colectivas. Cada unidad interactúa con elementos cercanos en el sistema por enlaces directos y las interacciones obedecen a un conjunto de rutas o caminos caracterizados por una dinámica no lineal.

Modificado de Coffey, 1998.

vía córtico-estriatal. De allí la importancia determinante de las estructuras subcorticales en el funcionamiento de las distintas cortezas cerebrales. Es importante recordar lo anteriormente establecido en cuanto a la constitución de un circuito, formado por distintas estructuras o núcleos grises con neuronas de diferentes morfologías que pueden compartir el procesamiento de la señalización de determinados programas (Figura 2).

En la enfermedad de Parkinson, la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas en el SNC, modifica la regulación estriatal, lo cual indirectamente a través de la proyección tálamo-cortical, influye sobre la corteza motora y se afecta la locomoción, verificándose en este modelo humano de patología, la "complejización" del circuito motor.

A su vez, sin un tratamiento que permita restablecer un mínimo tono dopaminérgico basal a través de agonistas de los receptores dopaminérgicos o por la administración del precursor de la DA, como la L-dopa, se verifica letargo en el movimiento (bradikinesia), escasez de movimientos (hipokinesia) o ausencia de movimientos (akinesia) cuya desmotivación emocional (anhedonia) será lo que sume discapacidad en los tres aspectos de la enfermedad: el motor, el psíquico y el cognitivo. El modo operacional de procesamiento en paralelo no solo genera mayor velocidad en la interpretación de la señalización y mayor destreza en la respuesta motora sin perder precisión, sino también una mayor integración de la misma, incluyendo todos los aspectos vinculados a la motricidad. Esto permite la integración o asociación de señalización espacial, contextual y temporal, que son procesadas en conjunto por la CPP, la amígdala, el hipocampo, el cerebelo y los GB. Hace más de 10 años, Alexander hipo-

tetizaba un procesamiento en el SNC en serie y en paralelo. Su postulado, junto al de Carlsson, entre otros, no solo continúan vigentes, sino que además han sido sostenidos por la evidencia de los modelos provistos por la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de Alzheimer, etcétera.

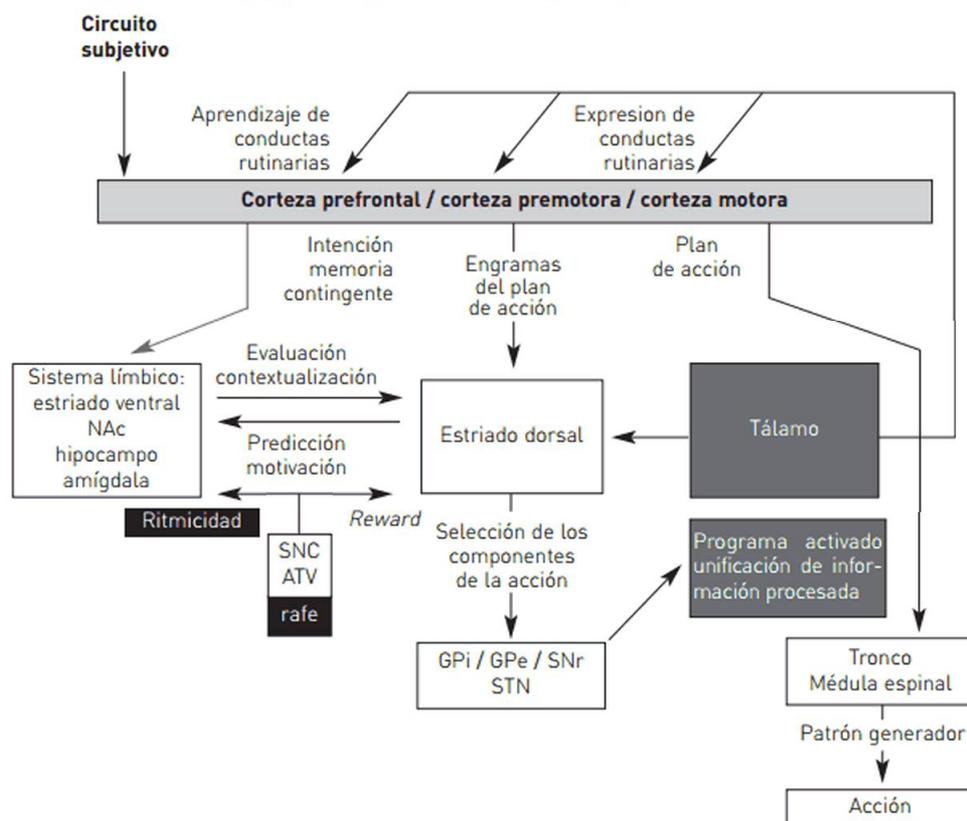
La akatisia, caracterizada por el componente motor y el afectivo resulta también un modelo paradigmático para verificar que en el SNC no hay procesamiento atomizado de la señalización sino que es en red.

Alexander estableció varios circuitos córtico-subcorticales.

Encuentran en sus trayectos distintas estructuras y luego confluyen o se condensan (*funneling*) en los GB. Al recorrerlas, las células que forman parte de cada circuito tendrán la morfología típica de ellas en cada nivel. Cuando se trata de la proyección córtico-estriatal habrá que considerar que las neuronas corticales son glutamatergicas y que sus contactos sinápticos principales en el estriado son neuronas GABAérgicas de proyección que usan cotransmisores distintos. Asimismo, la participación de interneuronas y fibras provenientes de otras áreas dan riqueza y variabilidad al funcionamiento por los diversos neurotransmisores y neuromoduladores involucrados. Pero al confluir los trayectos (Figura 3) se constituye un paso común (*common pathway*) que integra allí las distintas señales provenientes de diferentes estructuras anatómicas (paralelo), para luego volver a diferenciarse al salir de esta estructura confluyente (serie). Esto hace que distintos grupos neuronales provenientes de distintas zonas corticales pueden tener una dirección convergente hacia los GB, los núcleos de salida de los GB (globo pálido interno o GPi, sustancia negra *pars reticulata* o SNr y globo pálido externo

FIGURA 2

Circuito de los ganglios de la base (GB) que contribuye a la formación de los patrones generadores



Referencias: ATV, área tegmental ventral; Gpe, globo pálido externo; Gpi, globo pálido interno; NAc, núcleo accumbens; SNC, sustancia negra *pars compacta*; SNr, sustancia negra *pars reticulata*; STN, núcleo subtalámico de Luys.

o GPe) y desde estos al tálamo para luego desde allí, volver sobre la corteza cerebral.

Niveles de complejización de procesamiento

Nivel celular

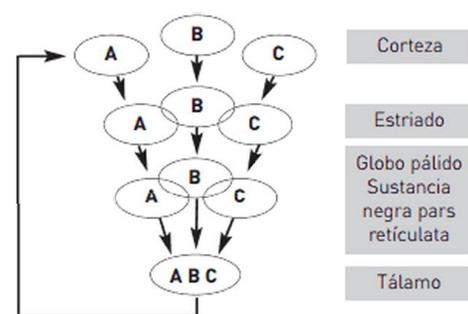
Si bien la sistematización de la interconexión neural ha sido objeto de estudio para alcanzar el conocimiento posible sobre redes neurales, no debe quedar ligado el concepto de procesamiento de señalización al campo neuronal, dado que solo se trata de uno de los posibles niveles de complejización de la integración o procesamiento de señales.

Un nivel de las redes de señalización

pueden ser los distintos caminos intracelulares. Un ejemplo de ello lo constituyen las proteínas quinasas (PK) que construyen distintos caminos intracelulares a partir del estímulo que reciben.

La forma de recepción de los estímulos o *inputs* para estas enzimas pueden ser desde procesos de fosforilación a interacciones no covalentes entre proteínas, las cuales en forma conjunta pueden regular la actividad catalítica de la quinasa. La señal de salida de las PK es la fosforilación de otras proteínas que regulan así, subsecuentemente, la actividad de otras proteínas sustrato que pueden estar involucra-

FIGURA 3



Esquema del circuito cortico-estriato-tálamo-cortical. Canales o caminos desde distintas cortezas (A-B-C) que, a través del *funneling* o convergencia, constituyen conexiones en los ganglios basales llamadas subcanales. Estos sistemas canales-subcanales procesan variada información proveniente de la corteza, tanto en serie como en paralelo, y luego de la integración talámica la reenvían a la corteza frontal.

das en distintos caminos de ensamble del procesamiento.

Así, las PK pueden integrar varias señales de entrada y construir una señal de salida adecuada, tal como puede estudiarse en el nivel interneuronal.

La adecuación en la respuesta de salida se consigue luego de un entrenamiento. Durante los distintos estadios del neurodesarrollo se producen los eventos de construcción de patrones generadores de respuesta, luego de lograrse ciertas mutaciones en la expresión de genes que codifican proteínas señal. Aquellas mutaciones logradas a partir del entrenamiento, permiten que se produzca el reconocimiento de señales extracelulares que previamente no eran "reconocidas". Esto puede ocurrir ante una nueva combinación de factores de crecimiento o ante la necesidad de diferenciar dos señales extracelulares con el fin de testear la especificidad de una u otra, para su posterior recepción o abstención. A medida que la célula logra reconocer seña-

les extracelulares que le van apareciendo con distintas combinaciones, se hace más apta para traducir estas combinaciones de señales en una respuesta celular determinada.

A las diferentes combinaciones de señalización extracelular se corresponden distintas combinaciones de los receptores de superficie celular que se acoplan a diferentes PK, lográndose diferentes combinaciones de caminos de señalización (*cross-talk*) que pasarán a formar memorias intracelulares y permitirán generar respuestas de salida (*output*) para cada señal de entrada (*input*) a lo largo de la evolución. Se realiza bajo un mecanismo de aprendizaje-adaptación a las combinaciones provenientes del entorno celular. Por consiguiente, en cada uno de los niveles de procesamiento de la señal desde lo genómico, bioquímico, neurofisiológico, conductual, existen uno o varios sistemas de procesamiento dentro del mismo nivel.

Así, los sistemas genómicos valorados por su expresión mediante chips de *microarrays genómicos*, miden cuántos de los 30.000 genes se encuentran activos en una situación determinada respecto del control basal. En los sistemas bioquímicos, se trata de *microarrays bioquímicos* que detectan los neurotransmisores involucrados, sus sistemas de señalización, etcétera. Los sistemas neurofisiológicos lo hacen a través de *microcircuitos de procesamiento* de diversos eventos, tales como la planificación motora, la ejecución motora, lo sensitivo, etcétera.

Cuando se ha generado un patrón de respuesta sobre la base de lo aprendido y memorizado, no es fácilmente destruido o perdido por la modificación o eliminación de unidades de la red. Esta particularidad establece un circuito de protección beneficioso al sistema. Sin embargo, cuando el

aprendizaje construyó patrones de respuesta de mala adaptación por los mecanismos de plasticidad celular, como en el dolor neuropático, en la adicción a sustancias de abuso, en las diskinesias secundarias al tratamiento del Parkinson con L-dopa o las diskinesias secundarias al tratamiento de la psicosis con neurolépticos, probablemente no sea posible el desacople de estos mecanismos.

La efectividad de una red dependerá de la influencia de los 3 niveles de procesamiento: los caminos intracelulares, los caminos sinápticos y los caminos neurales. Estos últimos pueden, a su vez, ser divididos en microcircuitos, circuitos locales y macrocircuitos.

Nivel de neurocircuitos

En 1949, Donald Hebb propuso que el desarrollo de los circuitos neurales estaban basados en lo que denominó "*actividad correlacionada*", por la que al compartirse la señalización, se genera un vínculo intercelular. Hebb sostenía que la modificación sináptica es dependiente de la actividad. Si bien éste es un mecanismo casi condicionante de la actividad sináptica madura, hay otro mecanismo que influye en el refinamiento sináptico del cerebro maduro, a través de la competencia neuronal, por la cual, cuando unas sinapsis se afirman, otras se pierden en un mecanismo constante de remodelación. Para poder entender el mecanismo de **competencia neuronal**, tendremos que considerar que una neurona postsináptica (diana) debe establecer y mantener un nivel apropiado de excitación para poder responder a los distintos *inputs*, a través de una tasa de disparo correlacionada con el disparo neuronal presináptico.

Una variabilidad en la respuesta puede provocar una restricción de *inputs* sinápticos dirigidos a la neurona postsináptica

(diana). Sólo en el caso de que dos sinapsis coincidan en tiempo e intensidad del potencial de acción, podrán coexistir como fuente de estimulación a la neurona postsináptica.

La pérdida de sinapsis no siempre debe ser entendida como un mecanismo patológico. En las enfermedades neurodegenerativas el estigma es la pérdida de la estructura por pérdida neuronal (proceso patológico), mientras que la modificación sinaptogénica remodela la estructura y es considerada un fenómeno de especialización del circuito. En el proceso de neurodesarrollo se verifica muerte neuronal programada por apoptosis sin constituir patología. La correspondencia del *firing* o disparo neuronal antes mencionado debe contemplar el aspecto temporal, donde la excitación neuronal presináptica no sólo debe preceder a la excitación postsináptica, sino que debe lograrse una buena integración en la red sináptica para permitir la neuromodulación necesaria. Esto se comprueba, por ejemplo, en la modulación gabaérgica sobre las neuronas glutamatérgicas a nivel de la corteza cerebral y constituye el balance excitatorio determinado por el *timing* de los potenciales pre y postsinápticos. Los *inputs* que hacen señal sobre neuronas postsinápticas con corta latencia o que actúan en grupos correlacionados, son capaces de competir más exitosamente y desarrollar sinapsis más firmes que aquellas sinapsis en las que hay un período de latencia mayor o *inputs* menos efectivos que finalmente se pierden.

Experimentalmente se demostró que, cuando un músculo recibe estímulos repetidos por infusión de ACh y no recibe temporalmente la coestimulación coincidente de la motoneurona que lo inerva, la sinapsis de esta última no prospera. Solo lo hará cuando ambos estímulos coincidan temporalmente. El debilitamiento de la sinapsis

de la fibra nerviosa implica que la terminal de la motoneurona libere menos neurotransmisor cuando se activa, generando un círculo de retroalimentación negativa.

Redes neurales (*networks*)

Las operaciones de un microcircuito son emergentes, por lo cual no puede establecerse una predicción desde el estudio en un solo nivel (celular, sináptico, etcétera) dado que las propiedades de la red son altamente dinámicas y cambian intensamente en tiempo y forma, bajo la influencia moduladora de los *inputs*. Como se podrá verificar, los *inputs* no sólo cumplen una función de activar el funcionamiento de un microcircuito, sino que pueden influir y generar modificaciones en el *output* final, de acuerdo con la impronta que provoque sobre cada nivel y de acuerdo con el momento en el que interviene. **El flujo de actividad dentro de una red es delimitado por su estado de actividad, el cual estará determinado por la conectividad funcional más que por la conectividad anatómica.**

Cuando se construyen conexiones sinápticas, estas forman redes neuronales complejas y no lineales de procesamiento de la señalización (Figura 1). Los circuitos formados podrán funcionar en serie y en paralelo, lo cual permite al cerebro diferenciar un rostro conocido de uno no conocido en 100-200 ms. Si bien una computadora posee chips de silicio y estos logran una mayor velocidad de procesamiento, la diferencia de velocidad a favor del cerebro radica en la **mallita de conectividad o neuropilo** que posee por la cual aumenta su velocidad de procesamiento.

- Un **microcircuito neural** consiste en un ensamblado de sinapsis organizado a través de patrones de conectividad, con dimensiones micrométricas (μm) y su velocidad de conducción es medida en milise-

gundos (ms). Se agrupan bajo la forma de subunidades dendríticas dentro del árbol dendrítico de cada neurona. Puede ser comparado a un chip de silicio artificial de un ensamble de transistores.

- Para la integración y el armado de **circuitos locales**, con dimensión milimétrica (mm), se requieren neuronas que presenten iguales o diferentes propiedades, pudiendo generar operaciones que caracterizan a una localización cerebral determinada, sin que ello signifique considerar a este circuito local como aislado del resto. Simplemente, aportará su patrón a una red compleja, y su participación será decisiva pero nunca atomizada o aislada, dado que forma parte de las operaciones complejas.

- Si los circuitos locales se integran a circuitos interregionales, se construyen **macrocircuitos o caminos, columnas y mapas topográficos**. Estos incluyen múltiples zonas localizadas en diferentes partes del cerebro, que está armado a partir de sus engramas representacionales, en mapas sensoriales, motores, auditivos, visuales, etcétera.

En la integración de las redes neuronales, es indispensable un **"ordenador"**, que opera como un factor trófico, capaz de generar la estimulación de distintos caminos y hace posible que se integren las distintas señales para la ejecución de respuestas complejas.

A su vez, dentro de estas redes se pueden diferenciar tres niveles de complejización. Un nivel de "entrada" (input), un nivel intermedio o escondido y un nivel de "salida" (output). Cada una de las distintas unidades del sistema (neuronas), a su vez, tiene distintos caminos intracelulares de procesamiento y recibe múltiples señales de entrada. Las unidades de funcionamiento (neuronas) se relacionan a través de sinapsis y éstas tienen distintos "pesos de conexión" que podrán ser modificados de

acuerdo con el tropismo que reciban y que pueden influir sobre las otras unidades funcionales. El funcionamiento en serie y en paralelo, en los distintos niveles de procesamiento, genera una respuesta totalizadora, la cual estará determinada por el "peso de las conexiones" sinápticas, siguiendo reglas matemáticas, según las cuales, cada unidad integra sus señales de entrada para generar una señal de salida. Estos pasos requieren un entrenamiento para lograr reconocer patrones específicos de entrada y generar un patrón de salida definido y previsible. El entrenamiento se lleva a cabo a través de la confrontación de la red a señales de entrada que generarán respuestas de salida y que éstas últimas luego se comparan con las distintas respuestas deseadas.

Con la ejercitación se neutralizan las diferencias entre las respuestas logradas y las esperadas de acuerdo con criterios estadísticos apropiados, lográndose una mejor respuesta ante la exposición del sujeto a los desafíos posteriores (ejercitación motora, cognitiva, etcétera). Durante el entrenamiento se van cambiando las combinaciones, hasta lograr aquella que más se acerca a la respuesta esperada, y esta combinación será la que adquirirá "mayor peso de conexión sináptica", estabilizándose y enriqueciendo progresivamente.

Así, la torpeza motora de un niño termina generando la respuesta esperada estadísticamente: la bipedestación y la marcha a través del entrenamiento o la repetición.

Este paso es el que genera un patrón o *pattern* de funcionamiento motor.

Se describirán algunos circuitos para ejemplificar la modalidad operacional que los vincula entre sí: la neuroanatomía, la neurofisiología y la neurotransmisión de los mismos.

Al menos cinco circuitos córtico-subcorti-

cales (Figuras 4 a 6) han sido delineados: el motor, el oculomotor, el espacial o prefrontal dorsolateral, el afectivo u orbitofrontal lateral y el límbico o cingulado anterior.

Los distintos circuitos corren desde las distintas cortezas en forma separada y así se mantienen a lo largo de las conexiones subcorticales (en paralelo), volviendo cada uno de ellos a la corteza cerebral, manteniendo una "interdependencia". Luego, en los distintos núcleos subcorticales convergen a la manera de un embudo o convergencia (*funneling*) (Figura 3), mantienen contactos sinápticos entre sí por distintas proyecciones y sinapsis, logran construir "vasos comunicantes" entre ellos, y mantienen la "interdependencia" pero compartiendo la señalización a procesar. En esta misma distribución, se considera que la salida tálamo-cortical envía proyecciones al lóbulo frontal fundamentalmente, y no a cada corteza desde la que proviene la aferencia córtico-estriatal.

En el GP, la convergencia de las proyecciones estriatales se realiza en zonas focalizadas, manteniéndose la distribución somatotópica de inervación, pero también las neuronas palidales poseen sistemas divergentes de conexión.

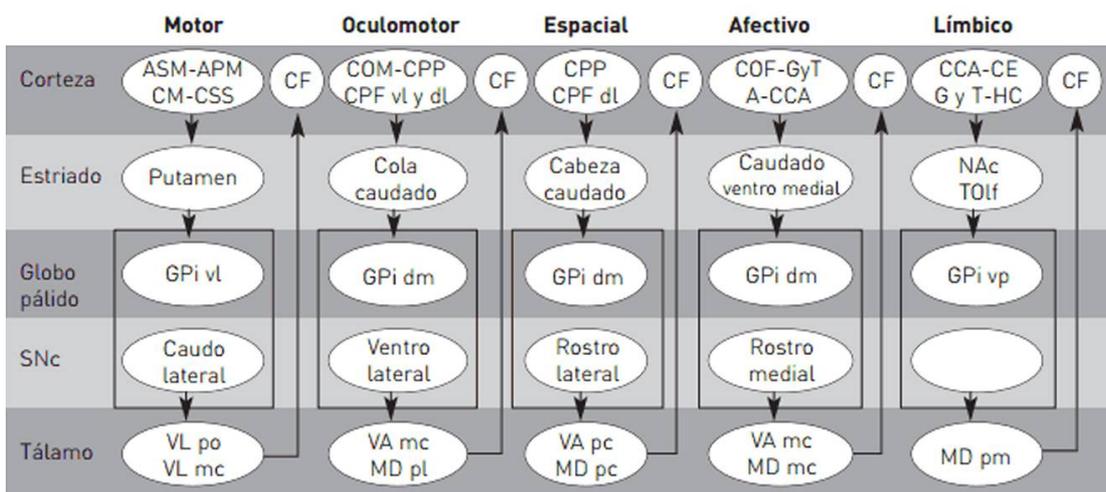
Reciben *inputs* del núcleo subtalámico (STN), con lo cual la diversificación del procesamiento aumenta. Al realizarse estudios electrofisiológicos de pares de neuronas en el GP, se ha podido comprobar que las neuronas palidales disparan en forma independiente. Esta independencia no reconoce como factor determinante la distancia entre ellas. Tanto es así que con un mismo electrodo se pudo detectar actividad eléctrica entre neuronas vecinas ante estímulos no correlacionados estando dichas neuronas a una distancia menor a 200 μm , pero también disparaban otras neuronas que estaban ubicadas a distancias mayores

de 5 mm. Por ello, los contactos entre las neuronas palidales cercanas no son de mayor importancia en condiciones normales, dado que no generan "trenes de descarga" ante un mismo estímulo a pesar de las sinapsis entre ellas. A simple vista, parece "actividad no correlacionada" de las neuronas palidales y contradice la evidencia anatómica del *funneling* en la conformación de los circuitos de ganglios basales. Sin embargo, la convergencia o *funneling* estriato-palidal (serie) no excluye los sistemas paralelos de procesamiento independientes y la actividad correlacionada respetando la distribución somatotópica. Justamente en la enfermedad de Parkinson, la independencia se pierde ante la ausencia de DA en el estriado y la predominancia de

la activación de la vía indirecta, la cual activa al STN y este al GPi en forma desmedida. En el Parkinson, dentro del GPi comienza a producirse sincronización y "trenes de descarga", por lo cual se pierde el *status* normal antes descrito, y el resultado final es una inhibición tálamo-cortical a partir de un mayor tono GABAérgico del GPi. Esto se produce por una mayor activación neuronal del GPi por acoplamiento eléctrico vía uniones *gap*, el cual no respeta la activación por distribución somatotópica (Bergman). Las largas dendritas de las neuronas palidales están completamente cubiertas con sinapsis, donde la mayoría de ellas (80 %) provienen del estriado, el 5-10 % provienen del STN y el 10 % restante converge desde el núcleo parafascicular del tálamo.

FIGURA 4

Organización en serie y en paralelo de los cinco neurocircuitos córtico-subcorticales mencionados en el texto. Un esquema simplificado puede verse también en la figura 6.



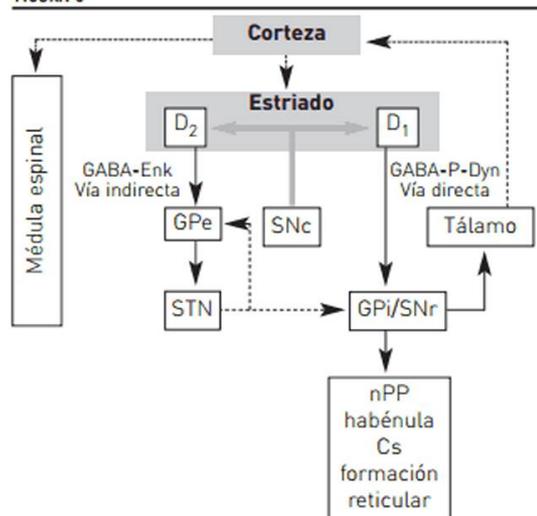
Referencias: A, amígdala; APM, área premotora; ASM, área suplementaria motora; CCA, corteza cingulada anterior; CE, corteza entorrinal; CF, corteza frontal; CM, corteza motora; COM, corteza oculomotora; CPF vl y dl, cortezas prefrontal ventrolateral y dorsolateral; CPP, corteza parietal posterior; COF, corteza orbitofrontal; CSS, corteza somatosensorial; GPI, globo pálido interno -cl: caudolateral, dm: dorsomedial, md: mediodorsal, vp: ventroposterior-; GyT, gyrus temporal; HC, hipocampo; MD mc, núcleo talámico mediodorsal magnocelular; MD pc, núcleo talámico mediodorsal parvocelular; MD pl, núcleo talámico mediodorsal paralamina; MD pm, núcleo talámico posteromedial; NAc, núcleo accumbens; TOf, tubérculo olfatorio; VA mc, núcleo talámico ventroanterior magnocelular; VA pc, núcleo talámico ventroanterior parvocelular; VL po, núcleo talámico ventrolateral pars oral; VL mc, núcleo talámico ventrolateral magnocelular.

Modificado del esquema original de Alexander y cols.

Circuito motor

Involucra a la CPM y al ASM (Figuras 4 a 6), pobladas por células piramidales, las cuales proyectan al cordón espinal. En estudios *in vivo*, realizados en primates y mediante el uso de microelectrodos, se efectuó la estimulación de células únicas en el ASM lográndose generar movimiento en los miembros. Simultáneamente, otras proyecciones descienden hacia el estriado, conformando la proyección córtico-estriatal y establecen sinapsis sobre las cabezas dendríticas de las MSSN GABAérgicas de proyección. Del mismo modo que lo que

FIGURA 5

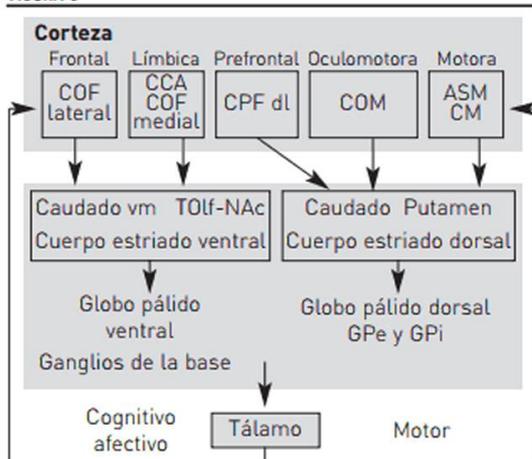


Esquema de las eferencias estriatales directa e indirecta dada por las MSSN en el circuito motor. La inhibición (representada con líneas continuas) es GABAérgica y la estimulación (líneas discontinuas), glutamatérgica. GABA-Enk y GABA-P-Dyn, hace referencia a los neurotransmisores de las MSSN y que permiten identificar el origen de cada eferencia: la salida indirecta usa encefalinas [Enk] como cotransmisor y la directa usa sustancia P y dinorfina [P y Dyn] como cotransmisores. Se observa la modulación dopaminérgica desde SNc al estriado, que será tanto estimulante como inhibitoria según el receptor que se active (línea gris): D1 es estimulante y D2 inhibitorio. Referencias: CS, colículo superior; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; SNc, sustancia negra *pars compacta*; SNr, sustancia negra *pars reticulata*; STN, núcleo subtalámico; nPP, núcleo pedunculopontino.

ocurre en el ASM cuando se realiza la estimulación eléctrica, también la microestimulación en el putamen produce movimiento de la zona corporal representada.

La actividad neuronal en el putamen y en el GPi muestran, a su vez, que su función se relaciona con aspectos específicos del movimiento, tales como dirección, amplitud, meta y resistencia o carga que soportará. Desde el estriado, las neuronas GABAérgicas MSSN, tienen dos salidas o eferencias, llamadas camino *directo* e *indirecto* (Figura 5), hasta llegar a la SNr y al GPi. Desde el GPi y la SNr se proyecta al tálamo, al núcleo pedunculopontino (nPP) colinérgico, a la habénula, al colículo superior (CS) y a la formación reticular. Desde el tálamo, cuyas neuronas son glutamatérgicas, el *loop* o bucle vuelve a la CM, estimu-

FIGURA 6



Ductus estriatal, conformado por el estriado dorsal (motor) y ventral (afectivo). El estriado permite constituir subcanales en los que se intergran los distintos caminos o canales (motor-cognitivo-afectivo). Recibe la inervación glutamatérgica desde las distintas cortezas y emite proyecciones GABAérgicas a los otros núcleos de la base (GPi-GPe-globo pálido ventral) y luego éstos, mediante vías GABAérgicas proyectan al tálamo. El tramo tálamo-cortical es glutamatérgico. No figura la modulación dopaminérgica-colinérgica-serotonérgica, ni el STN para simplificar el esquema. Las referencias son las mismas que en la Figura 4.

lando o inhibiendo el movimiento de acuerdo con el balance de las salidas directa e indirecta del estriado, dado que el camino directo estimula el movimiento y el indirecto lo inhibe.

Así, se procesa en serie cuando se trata de la proyección córtico-estriatal, y en paralelo cuando en el estriado por dos caminos de salida se llega al Gpi/SNr. Se notará que el circuito atraviesa e integra distintos niveles (córtico-subcortical), distintas estructuras anatómicas (corteza, estriado, Gpi, SNr, tálamo) y distintos neurotransmisores (Glu-GABA-DA-ACh). Desde el punto de vista farmacológico, debe resaltarse que, bajo la modalidad de procesamiento, se detectan dos neurotransmisiones rápidas, que conforman el 80 % de la neurotransmisión del SNC: el GABA (inhibitorio) y el Glu (excitatorio), que serán modulados por la NA, la ACh, la DA y la 5HT (ver más adelante, Funcionamiento del neurocircuito). Las aferencias dopaminérgicas que intervienen en el circuito motor, provienen de la sustancia negra *pars compacta* (SNc) y proyectan sus terminales al estriado, actuando sobre los receptores dopaminérgicos de las familias D₁ y D₂ (Figura 5). Las aferencias serotoninérgicas que intervienen en el circuito motor, provienen del núcleo dorsal del rafe y proyectan sus terminales al estriado a través de la vía rafe-estriatal. También lo hacen a la SNc, a través de la vía rafe-nigral, que modulan el tono dopaminérgico e intervienen transinápticamente, imprimiendo la ritmicidad de los movimientos (Figuras 2 y 7).

En la enfermedad de Parkinson, la pérdida celular de los cuerpos neuronales dopaminérgicos localizados en la SNc, genera déficit del tono dopaminérgico en el estriado y no se balancea el tono glutamatérgico que desde las proyecciones corticales se ejerce sobre las neuronas GABAérgicas, del

putamen y del caudado, produciéndose la inhibición psicomotriz por la prevalencia de la vía indirecta por sobre la directa. Debido a las conexiones en paralelo, se acompaña con compromiso en lo afectivo y cognitivo por lo que cursa con anhedonia, bradipsiquia, depresión y perseveraciones. En la enfermedad de Huntington se pierden las células gabaérgicas de proyección del estriado, comenzando generalmente por el núcleo caudado. Con esta pérdida, prevalece la vía directa por sobre la indirecta y se genera corea y atetosis en lo motor, con alteración en la orientación espacial, y también hay perseveraciones y trastornos del humor por las conexiones en paralelo.

En primates, el *output* cortical motor y somatosensorial hacia el estriado (putamen) respeta una distribución somatotópica.

Las proyecciones consisten de:

- Una zona dorsolateral en la que está representada la pierna.
- Una región ventromedial para la representación orofacial.
- Un territorio medial, en el cual está representado el brazo.

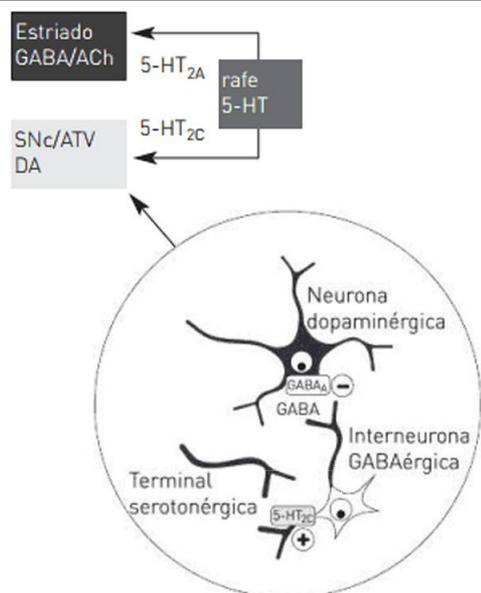
Cada una de estas representaciones se extiende a lo largo de casi todo el eje rostrocaudal del putamen. Así, la región del putamen que representa el "brazo" recibe proyecciones desde las respectivas zonas de representación de este miembro superior ubicadas en el ASM y en la CM primaria. A su vez, las proyecciones fueron estudiadas con dobles marcadores anterógrafos, mostrando que el campo de dichas terminales, aunque contiguos, no están superpuestos. Se establecen contactos sinápticos que, por el principio de "actividad correlacionada", respetan la división de los grupos neuronales, los cuales hacen sinapsis mientras hay actividad trófica que mantenga su permanencia y genere las remodelaciones futuras. Esta división por

grupos neuronales que se contactan “*en forma hebbiana*”, se mantiene en los subsiguientes núcleos de salida, como ocurre en el GPi y el tálamo.

Los circuitos córtico-estriato-tálamo-corticales están divididos en “canales”, dado que cada uno de los cinco circuitos se ocupa del procesamiento de señalización específica.

Así, el circuito motor procesa los aspectos

FIGURA 7



Esquema de las vías serotoninérgicas rafe-estriatal y rafe-nigral, y el efecto modulador directo e indirecto que ejerce la 5-HT sobre la neurotransmisión dopaminérgica en los GB, a través de la activación de receptores 5-HT_{2A} y C. Los 5-HT_{2A} son heterorreceptores ubicados presinápticamente sobre las terminales dopaminérgicas del estriado. Allí, aumentan directamente la descarga de DA, la cual a su vez modifica las neurotransmisiones GABAérgica y colinérgica. Los receptores 5HT_{2C} están localizados sobre los somas de las interneuronas GABAérgicas en los núcleos de origen de las vías dopaminérgicas [ver círculo]. Al ser activados estimulan la descarga de GABA, generando subsecuentemente una inhibición indirecta sobre el disparo de las neuronas dopaminérgicas de la SNC y del ATV; por el contrario, su bloqueo mejora el tono dopaminérgico.

Modificado de V. Di Matteo.

tos motores del movimiento, pero para ello necesita de la señalización proveniente de la corteza sensorial o “canal” sensorial, aunque permanezcan divididos. Para tal integración, cada canal construye “subcanales” en cada estación de relevo (núcleos de la base) a lo largo del recorrido y dentro de los canales definidos. Ejemplo de subcanal en el circuito motor es la conexión de las neuronas que representan al brazo en cada uno de los núcleos de relevo: desde la corteza hacia el estriado, pasando por el tándem GPi/SNr y luego al tálamo, integrando la señalización tanto sensorial como la motora de ese miembro. Por ello, se había mencionado que en el GPi, los contactos sinápticos entre las neuronas palidales cercanas no eran muy importantes, dado que por el principio de actividad correlacionada, la excitación glutamatérgica proveniente del STN se dirige a la neurona palidal que mantiene la correspondencia según el mapa somatotópico y ésta activará a otra neurona palidal que esté involucrada con la representación del mismo órgano y no por la vecindad entre ellas.

Los movimientos voluntarios comienzan en la prealimentación (*feed-forward*) regulada fundamentalmente por el ASM, que es la estructura donde se *planifica* antes de que se produzca el movimiento (Figura 2), y una vez desencadenado hay una constante evaluación y corrección de ellos en una regulación de retroalimentación (*feedback*) que es llevada a cabo por el circuito de los GB.

Los GB o **sistema extrapiramidal** forman un asa que se superpone sobre la salida de la CM, controlando a cada momento (*on-line*) el movimiento y preparando al sistema motor para el próximo movimiento en un orden secuencial.

Este sistema no ejerce una influencia directa sobre la vía común final de la fun-

ción motora de la médula espinal; son estructuras subcorticales antiguas desde el punto de vista filogenético y cruciales en el control y la modulación de los movimientos, en particular los automáticos como la postura, la marcha y la movilidad alternante (movimientos recíprocos), y tienen vinculaciones neuronales recíprocas con la corteza motora y el área suplementaria a través del tálamo.

Estos circuitos estarían involucrados en casi todos los movimientos patológicos.

Las conexiones corticales de GB se extienden más allá de las áreas motoras y alcanzan a través del tálamo todo el lóbulo frontal, fundamentalmente, cuya función principal es la integración del procesamiento de otras cortezas y áreas subcorticales. Los GB integran, procesan y regulan ese amplio rango de aferencias y luego envían las respuestas correspondientes por intermedio del tálamo a diversos objetivos específicos, desempeñando sus funciones en concierto con otras estructuras cerebrales. Una alteración en cualquier punto del circuito córtico-estriato-tálamo-cortical podría afectar desde el punto de vista motor, afectivo y cognitivo. Los trastornos del movimiento serían entonces las manifestaciones motoras de la disfunción de esa red de procesamiento. Cuando la lesión es leve e inespecífica no se advierten otros fenómenos, pero cuando es significativo el compromiso motor es sólo una faceta del espectro patológico, que se combina, por ejemplo con alteraciones del estado de ánimo, trastornos de conducta con agresividad, pensamientos obsesivos y disfunción cognitiva, en síntesis, una alteración neurológica-psiquiátrica.

Circuito visual u oculomotor

Desde el campo ocular frontal (área 8 de Brodmann), la CPF dorsolateral (CPF dl,

áreas 9 y 10 de Brodmann), la CPP (área 7 de Brodmann) y la corteza o *gyrus* temporal (GyT) inferior (Figuras 4 a 6), concurren proyecciones hacia la porción central del cuerpo del núcleo caudado. A su vez, el núcleo caudado no solo proyectará al GPi/SNr para luego transferir la señalización al tálamo, sino que también lo hace sobre el CS, y es esta proyección la que dará al circuito oculomotor la integración visual. Las ramificaciones colaterales de la SNr que se dirigen al CS (vinculado a la motilidad ocular) revelan que se comportan como un camino de salida del circuito ocular y descargan ante:

- la estimulación visual pasiva en forma selectiva.
- la fijación activa (cuando se observa en forma focalizada y voluntaria).
- los movimientos sacádicos generados por estímulos visuales o evocados, denotando un accionar correlacionado de ambos globos oculares y en concordancia con el circuito motor.

Por otro lado, la SNr lateral también recibe proyecciones de las porciones del putamen involucrado en el circuito motor, por lo que estas neuronas descargan selectivamente tanto en los movimientos oculares como en los movimientos orofaciales, pero no en ambos. Se destacan las modificaciones en los movimientos sacádicos oculares en distintas patologías. En la enfermedad de Huntington hay un aumento de los movimientos sacádicos por incremento del tono dopaminérgico que activa la **vía directa excitatoria estriatal**, por lo que el CS está más activo. En la enfermedad de Parkinson o en el síndrome deficitario por neurolépticos, se incrementa el tono de la **vía indirecta inhibitoria del movimiento por menor activación de los receptores dopaminérgicos D₂**, con lo cual el CS está menos activo (Figura 5). El receptor D1 activa la vía directa

estriatal (excitatoria del movimiento) y el receptor D_2 inhibe a la vía indirecta estriatal (inhibitoria del movimiento), lo que determinará el balance entre los dos caminos de salida. La convergencia del circuito motor, el oculomotor y el límbico marca la interdependencia de los distintos "canales" en ese nivel subcortical, dado que los movimientos oculomotores están influenciados por los estados afectivos.

Lo mismo ocurre en el circuito motor con el temblor esencial o el temblor del Parkinson, que aumentan con el estrés y disminuyen con el sosiego o el reposo.

Circuito espacial: prefrontal dorsolateral

Su origen corresponde fundamentalmente a las áreas 9 y 10 de Brodmann, la CPF dl (Figura 4 a 6). Es un circuito vinculado al procesamiento del componente espacial del aprendizaje y a la constitución de la *working memory* o memoria de trabajo, que se realiza fundamentalmente en la CPF dl, junto con el procesamiento córtico-cortical que comparte con la CPP y el ASM. La interacción córtico-subcortical se dirige a la región dorsolateral del caudado participando en las funciones ejecutivas y de planificación del movimiento.

Las lesiones en la CPF dl generan déficit en las pruebas que requieren del componente espacial y temporal de la memoria. El bloqueo dopaminérgico sobre el receptor D_2 a largo plazo puede generar en el estriado una *up regulation* del receptor dopaminérgico D_2 acompañado de una *down regulation* del receptor D_1 en la CPF. Esto se vincula con fallas en la *working memory*, que se expresan con perseveraciones ("respuestas perseverantes"). Esto significa un escaso desplazamiento atencional demostrado en los test (como el WCST, *Wisconsin Card Sorting Test*) que ponen de manifiesto el funcionamiento de esa zona cortical;

por lo que, ante un nuevo desafío en la prueba, se intenta responder con estrategias de la respuesta anterior. Si bien este es un fenómeno gatillado por el tratamiento antidopaminérgico, la propia esquizofrenia presenta un déficit de conectividad sináptica a nivel de la CPF, del GyT, del cuerpo estriado y del tálamo, reportándose histopatológicamente una disminución del neuropilo. Este déficit, que no significa pérdida neuronal ni gliosis reactiva, consiste en una menor cantidad de contactos sinápticos en la CPF, y podría ser la razón de la sintomatología negativa que se verifica en la esquizofrenia.

Por lo tanto, el circuito espacial CPF dl se activa en momentos de la evaluación contextual y es la principal estructura requerida para la retención de información espacial y visual generando la representación funcional del espacio externo. En el test de respuesta retrasada, la CPF dl codifica el **recuerdo breve** de la localización de un "blanco" que es mostrado y luego retirado del campo escópico del sujeto; después de otro ejercicio intercalado, se solicita el recuerdo y la detección de ese objeto (respuesta retrasada).

La importancia de la CPF dl en el desenvolvimiento cognitivo se manifiesta por su activación conjunta con los GB ante un *input* cognitivo y lleva a cabo la **decodificación**, el **ordenamiento**, el **planeamiento**, la **programación** y la **secuenciación de acciones específicas**. Filtra lo irrelevante y construye respuestas adaptativas a nuevos estímulos, sobre la base de la información *online* que se articula con los pensamientos o las ideas que forman engramas de memorias o "archivos". La CPF inferolateral (CPF il) procesa la información sobre las características del objeto o "blanco" que se encuentre en el entorno. La CPF inferoanterior (CPF ia) procesa las codificaciones semánticas y recuerdos, como también

otros eventos verbales.

Circuito afectivo: orbitofrontal lateral

Se origina en la CPF il que corresponde al área 10 de Brodmann (Figuras 4 y 6) y proyecta a la zona ventromedial del núcleo caudado, donde justamente también proyectan las áreas corticales de asociación auditiva y visual del GyT (superior e inferior, respectivamente). La zona ventromedial del núcleo caudado constituye la zona ventral del cuerpo estriado, ligada a la **decodificación afectiva** y forma parte de la vía del **reward** o **gratificación**. Es sumamente importante su participación en el aprendizaje de conductas de gratificación y en la predicción de la gratificación; está asociada a respuestas emocionales y sociales apropiadas. Las áreas 24, 25 y 34 están involucradas en las respuestas viscerales frente a los estímulos, dado que estas regiones están ligadas al hipotálamo y al puente cerebral.

Las lesiones que involucran al circuito orbitofrontal lateral están asociadas con cambios de tipo desinhibitorio en la personalidad, manía, impulsividad, irritabilidad y trastorno obsesivo compulsivo (TOC). En este último se constata una disminución del volumen del caudado, con un aumento de su metabolismo, constatado mediante tomografía de emisión de fotón único (SPECT). Se presentan "conductas perseverantes o estereotipias", con ausencia de desplazamiento conductual. Además, se puede inferir que se produce un menor tono serotoninérgico y un mayor tono dopaminérgico, dado que con antidepresivos que mejoren el tono serotoninérgico y a nivel del estriado disminuyan el dopaminérgico, mejora la sintomatología. Por ejemplo, clorimpiramina, fluoxetina, etcétera.

Circuito límbico

El circuito límbico no es ninguna estructura neuroanatómica en particular. Es considerado un circuito de procesamiento y, como tal, está conformado por estructuras corticales y subcorticales que pasan a detallarse (Figuras 4 y 6). Desde la corteza orbitofrontal (COF) medial, la CCA, el GyT, y las cortezas entorrinal (CE) y peririnal se proyecta al estriado ventral o estriado límbico formado por el caudado ventral, el núcleo NAc y el tubérculo olfatorio (TOlf).

También desde estructuras subcorticales como la amígdala y el hipocampo se proyecta al estriado ventral. La totalidad de las estructuras córtico-subcorticales detalladas, conforman el "sistema límbico". Es más, la salida del estriado se dirige al pálido ventral, el cual proyecta al hipotálamo, la habénula lateral y el ATV.

Es de resaltar que, cuando se monitorea una duda o se testea la información que se recibe o se emite, hay activación de la región posterior de la CCA. Esta revisión o monitoreo se lleva a cabo en simultaneidad con los GB. La CCA está conectada al estriado ventral, conformando el circuito límbico, vinculado a la experiencia afectiva, la gratificación y la memoria explícita o afectiva. Por estudios realizados con tomografía de emisión de positrones (PET) conjuntamente a evaluaciones neuropsicológicas, se consideran dos regiones en la CCA bien delimitadas funcionalmente. La anterior ligada al procesamiento afectivo y ejecutivo, y la posterior vinculada a aspectos cognitivos. La COF medial se activa en el procesamiento afectivo y motivacional. La proyección glutamatérgica de ambas (CCA y COF medial) es hacia el estriado ventral, cuya principal estructura es el NAc y la porción ventral del núcleo caudado. Este último recibe aferencias dopaminérgicas provenientes del ATV, cuya activación ligada

a los fenómenos de gratificación la constituye en una vía sumamente importante para estudiar los fenómenos de plasticidad neuronal en las adicciones y en la sintomatología positiva y negativa de la esquizofrenia.

Además, las alteraciones de este circuito están asociadas a estados de anhedonia, inhibición psicomotriz, mutismo, Tourette, diskinesias y al componente afectivo del dolor. Es llamativa la influencia de los estados anímicos o del estrés sobre los trastornos del movimiento (diskinesias y tics), dado que estos se incrementan ante las situaciones ansiogénicas y disminuyen ante el sosiego o reposo.

Sobre el dolor, es manifiesta la influencia de la CCA en su génesis, exacerbación o mantenimiento.

Funcionamiento del neurocircuito

Para poder establecer un concepto claro y operativo del campo de acción y funcionamiento de los circuitos mencionados se estudiarán más en detalle únicamente el motor y el afectivo-cognitivo (límbico) con sus correspondientes vías, estructuras interconectadas y neurotransmisores.

Si bien ambos parten de distintas localizaciones corticales (ver las Figuras 4 y 6) —el motor lo hace de áreas motoras y el límbico desde la CCA y la COFM— dichas cortezas proyectan al estriado: la motora sobre el estriado dorsal (fundamentalmente el putamen) y la límbica sobre el estriado ventral (fundamentalmente el caudado ventral y NAc).

Los caminos o macrocircuitos pasan primero por el estriado y luego por el globo pálido, compartiendo y convergiendo en estas últimas estructuras para llegar al tálamo. Justamente, desde el tálamo le vuelve a la corteza la "interpretación" de la señalización, constituyendo el "spot" de luz de los modelos teatrales. De esta manera, si tomamos como ejemplo el movimiento,

todo lo que se lleva a cabo por el sistema piramidal es supervisado, motivado, rectificado o ratificado por el sistema extrapiramidal.

Así como la corteza no es toda motora, y siendo que existe una representación cortical total en el estriado, es imposible que este sea todo motor. Ello significa que por esta estructura pasan señales de distinta modalidad y que, según su origen, serán interpretadas como motoras, afectivas y motivacionales. Esta información que corre independiente es integrada, como se mencionó anteriormente, mediante el **procesamiento paralelo** a través del estriado dorsal y ventral, y ello constituye un "ductus" entre el aspecto motor y afectivo.

Vías y neurotransmisores a nivel de los ganglios basales Nivel motor (cuerpo estriado dorsal)

La vía piramidal (haz piramidal) constituye el eje descendente desde la corteza cerebral hasta la médula espinal y es la responsable de la planificación y ejecución de los movimientos voluntarios. Tiene un mecanismo de reaseguro o supervisión altamente complejo que acaba de describirse en estos circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales (mostrados en la Figura 5), que también comienzan en la corteza motora pero que no son directos como la vía piramidal hacia la médula espinal. Se desvían hacia las estructuras subcorticales de los GB y, desde allí vuelven hacia la corteza para ratificar o rectificar los movimientos, formando el *loop* de retroalimentación. De esta manera, la corteza enciende dos vías, la piramidal y la extrapiramidal, siendo estimulada la primera para ejecutar los movimientos y la segunda para supervisarlos, generando una interacción de alta precisión, y no simples sistemas independientes o dicotomizados.

El circuito no piramidal tiene una com-

plejidad que incluye múltiples sistemas de neurotransmisión, cuyo objetivo es que *a mayor combinación habrá mayor seguridad y precisión en la psicomotricidad, para evitar alteraciones motoras ante la falla de una sola neurotransmisión*. Por lo tanto, hay mecanismos de mutua compensación, que habrán que interpretarse como de mutuas retroalimentaciones dentro del sistema de los GB y, desde ellos, hacia la corteza.

Se procederá a establecer planos, tanto supero-inferiores (córtico-subcorticales), como ventro-dorsales en los GB. Se abordará primero el plano dorsal de los GB dado que es el implicado en el circuito motor (Figura 5).

La CM y sus proyecciones: esta estructura produce la estimulación o encendido de la actividad motora, dado que usa la neurotransmisión excitatoria glutamatérgica. Esto se ejecuta por las vías piramidal y extrapiramidal, constituyendo la última el tramo córtico-estriatal del *loop* de retroalimentación a nivel motor. Las fibras glutamatérgicas provenientes de la corteza ingresan al estriado (*aferencia o input principal*) y excitan a las distintas poblaciones neuronales. El Glu descargado actúa mediante los receptores AMPA y NMDA, localizados sobre las espinas dendríticas de las MSSN. Las proyecciones glutamatérgicas córtico-estriatales poseen heterorreceptores dopaminérgicos presinápticos moduladores de la familia D2, que inhiben la liberación de Glu.

El estriado dorsal, celularidad y eferencias: Está formado por las partes dorsales del núcleo caudado y del putamen. Su principal población neuronal (90 %) son las neuronas medianas espinosas GABAérgicas de proyección o MSSN, llamadas así por sus características estructurales.

Sus axones constituyen las eferencias estriatales (*output*) principales a otros núcle-

os de la base a través de dos vías, que se pueden distinguir por los neuropéptidos cotransmisores que se detecten en ellos (Figura 8):

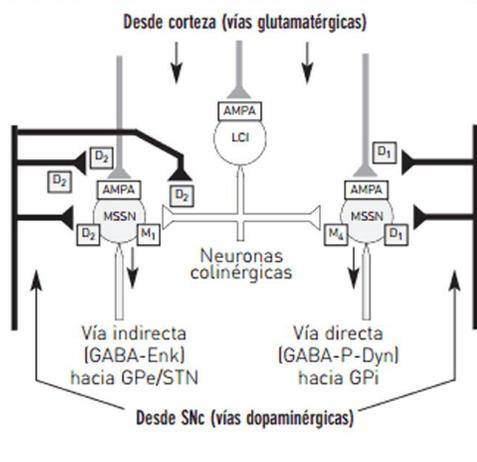
- La **vía directa** está formada por neuronas GABAérgicas cuyos cotransmisores son la sustancia P y la dinorfina (MSSN GABA-P-Dyn). Las MSSN GABA-P-Dyn son activadas por el Glu, como ya se señaló, y moduladas por ACh y DA. La ACh proviene de las interneuronas colinérgicas grandes espinosas (**LCl: Large aspiny cholinergic interneuron**) y, a través de receptores muscarínicos M₄, disminuye el *firing* de las MSSN GABA-P-Dyn. La DA proviene de la SNC y, a través de receptores dopaminérgicos D₁, activa a estas MSSN, sinergizando la activación glutamatérgica. La vía directa se dirige principalmente al GPI y a la SNr. Desde estos núcleos se proyecta al tálamo y, de este, a la corteza. Sin embargo, las MSSN GABA-P-Dyn proyectan también a la SNC, donde se alojan los cuerpos neuronales dopaminérgicos. Allí, las terminales gabaérgicas poseen receptores presinápticos D₁, que al ser activados por la DA, incrementan la liberación de GABA en la SNC, constituyendo un *feed back* negativo del GABA sobre los somas dopaminérgicos de la SNC.

- La **vía indirecta** está formada por neuronas GABAérgicas que contienen encefalina como neuropéptido cotransmisor (MSSN GABA-Enk). Las MSSN GABA-Enk son activadas por el Glu y moduladas también por ACh, descargada por las LCl, y por DA de la SNC. La ACh actúa a través de receptores muscarínicos M₁ aumentando el *firing* de las MSSN GABA-Enk. La DA, mediante receptores de la familia D2, las inhibe. **Es decir que se verifica un efecto opuesto de ACh y DA sobre las vías directa e indirecta.** El bloqueo del receptor D₂ por los agentes antipsicóticos, invierte el efecto inhibitorio de la DA

De esta manera, se limita el pasaje de señalización desde el estriado al tálamo por el mayor tono inhibitorio.

Las dos principales proyecciones del camino indirecto son (ver la Figura 5): *Gpe-STN* y, de aquí, hacia *Gpi-SNr-tálamo-corteza*, o *Gpe-núcleo reticular del tálamo* y,

FIGURA 8



Esquema simplificado de las neuronas y conexiones intraestriatales, que muestra preferentemente la ubicación de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 y colinérgicos M1 y M4 sobre las neuronas GABAérgicas medianas espinosas (MSSN), las interneuronas colinérgicas aespinosas (LCl) y terminales provenientes de la corteza y SNc.

Los receptores D2 se hallan a nivel presináptico en las terminales dopaminérgicas intraestriatales, disminuyendo la liberación de DA; las terminales glutamatérgicas córtico-estriatales, disminuyendo la liberación del Glu, las LCl, disminuyendo la liberación de ACh, y las MSSN GABA-Enk (vía indirecta), inhibiendo al camino indirecto. El bloqueo D2 produce sobre la vía indirecta en los primeros 21 días: \uparrow DA, \uparrow Glu, \uparrow ACh, \uparrow GABA. Luego de los 21 días se produce el "bloqueo despolarizante" (Ver Neurotransmisión dopaminérgica). Efectos terapéuticos: menor pasaje de información cognitiva y motora al tálamo y la corteza, filtra lo irrelevante. Efectos colaterales: en lo cognitivo, aumento del riesgo de provocar el síndrome deficitario neuroléptico y, en lo motor, aumento del riesgo de provocar trastornos del movimiento.

de aquí, al tálamo-corteza.

Además, las MSSN envían fibras recurrentes que modulan, a través de un mecanismo de retroalimentación, tanto la vía directa como en la indirecta. Hay que destacar en ellas la presencia de receptores para adenosina (ver luego), que en la vía indirecta, y sobre todo en los procesos de neuroplasticidad, inhiben el *feed back inhibitorio* de la recurrente GABAérgica (Richardson).

Las LCl conforman el 5 % de la población neuronal del estriado. Como se vio, son intraestriatales (no proyectan a otros núcleos) y cumplen funciones modulatorias operando a través de receptores muscarínicos y nicotínicos. Estas neuronas son también activadas por las terminales glutamatérgicas corticales mediante receptores AMPA y NMDA e inhibidas por la DA a través del receptor D2. Debe recordarse que, por la ubicación y el tipo de los receptores muscarínicos, la descarga de ACh estimula la vía indirecta (por los M1) y frena la vía directa (por los M4): cuando se bloquea el receptor D2, se incrementa la liberación de ACh y esto aumenta el *firing rate* de las neuronas MSSN GABAEnk de la vía indirecta y disminuye el de las MSSN GABA-Dyn de la vía directa, limitando el paso de señalización a la corteza. Estas acciones son neutralizadas cuando se utilizan anticolinérgicos centrales como el trihexifenidilo o el biperideno. El receptor nicotínico (nAChRN) $\alpha 4$ se encuentra en gran concentración en el estriado dorsal (caudado-putamen), mientras que nAChRN $\alpha 3$ se encuentra en gran proporción en el estriado ventral (NAc). Estos receptores están alojados a nivel presináptico en las terminales glutamatérgicas corticales y dopaminérgicas -desde SNc y ATV- que inervan los estriados (Figura 9), generando un aumento de la liberación de estos neurotransmisores.

Sin embargo, el efecto de nAChRN $\alpha 3$ sobre las terminales dopaminérgicas en el NAc es mayor que el de $\alpha 4$ en el estriado dorsal, lo que produce una mayor descarga de DA en el primero.

Las interneuronas GABAérgicas constituyen el 5 % restante de la población estriatal. Operan a través de *gap junctions* o enlaces eléctricos que incrementan el radio y la velocidad de conducción de los potenciales postsinápticos inhibitorios (PIPS) intraestriatales. No forman parte de las fibras GABAérgicas de proyección.

Aferencias moduladoras del estriado dorsal: además de las aferencias (*inputs*) corticales glutamatérgicas, el estriado recibe otras aferencias moduladoras, a saber:

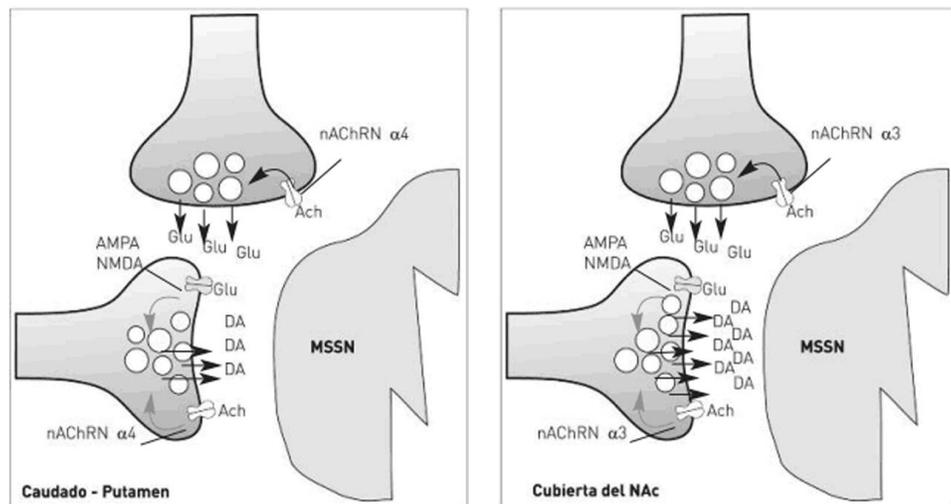
- *Terminales nerviosas dopaminérgicas* que ingresan desde la SNC. La descarga de DA produce la activación, ya comentada, de

los receptores dopaminérgicos D_1 (que estimulan a la adenililciclase por su acople a la proteína G_s) y de los receptores dopaminérgicos D_2 (que inhiben a la adenililciclase por su acople a la proteína G_i). Por ello, las acciones de la DA sobre D_1 son activantes y sobre D_2 inhibitorias.

La localización de los receptores D_1 es fundamental, pero no exclusiva, en las MSSN GABA-P-Dyn (Figura 8). El D_1 activa a la vía directa, sinergiza la acción del Glu, promoviendo un aumento de la liberación de GABA. Estas modulaciones aumentan el tono inhibitorio de la salida del estriado sobre el Gpi-SNr. Estos quedan inhibidos y no inhiben al tálamo. La activación del receptor D_1 sobre la LCI aumenta, a su vez, la liberación de ACh.

La localización de los receptores D_2 es fundamental, pero no exclusiva, en las

FIGURA 9



Interacción, ACh-Glu-DA en el estriado dorsal (caudado - putamen) y ventral (NAc). El Glu, mediante los receptores presinápticos ionotópicos AMPA y NMDA, aumenta la liberación de DA desde las terminales intraestriatales (en negro) provenientes de la SNC para el estriado dorsal y desde el ATV para el estriado ventral. La ACh, a través de los receptores nicotínicos (nAChRN) $\alpha 4$ y $\alpha 3$, puede incrementar la liberación de Glu y de DA en el estriado dorsal y, en mayor magnitud, en el estriado ventral, respectivamente.

MSSN GABA-Enk. El D2 inhibe a la vía indirecta, neutraliza la activación del Glu, promoviendo una disminución de la liberación de GABA. Estas acciones de la DA disminuyen el tono inhibitorio a la salida del estriado, quedando más activado el Gpe. Como el Gpe es gabaérgico, inhibe al STN por lo que se provocará menor activación glutamatérgica sobre el Gpi-SNr (según se ve en la Figura 5). Por ello, como el Gpi y la SNr son núcleos gabaérgicos, no inhibirán al tálamo, el cual activará a la corteza. Además, la activación del receptor D₂ sobre la LCI disminuye la liberación de ACh intraestriatal.

Los receptores D₂ actúan sobre las terminales presinápticas glutamatérgicas provenientes de la corteza cerebral, disminuyendo la liberación del Glu. A su vez, los receptores D₂ se encuentran en las terminales presinápticas dopaminérgicas, disminuyendo la liberación de DA. Por ello, en los primeros 21 días del bloqueo del receptor D₂, aumentará la liberación de GABA, ACh, Glu y DA (ver la Figura 8 y su leyenda).

- *Terminales nerviosas serotoninérgicas* provenientes del núcleo del rafe. Fue ampliamente demostrado que la 5-HT ejerce un control inhibitorio tónico y fásico del sistema dopaminérgico mesolímbico y mesocortical como resultado final del procesamiento en GB. Sin embargo, el resultado final de la neuromodulación serotoninérgica-dopaminérgica dependerá de la densidad de los distintos receptores pre y postsinápticos sobre los que actúa la 5-HT, los cuales tienen distintas acciones fisiológicas.

Tanto en el cuerpo estriado como en la SNc y en el ATV se detectan receptores 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}. El mayor número de ellos se encuentra en el caudado, el NAc, el TOf y la corteza piriforme. En la SNc y el ATV prevalecen los receptores 5HT_{1A}-5HT_{2A} y 5HT_{2C}.

La vía rafe-estriado (ver Figura 7) actúa a

través de la descarga de 5-HT sobre heterorreceptores serotoninérgicos localizados en las terminales dopaminérgicas intraestriatales provenientes de la SNc, mientras que la vías rafe-nigra y rafe-ATV actúan a través de la liberación de 5-HT sobre receptores serotoninérgicos ubicados en las somas de las interneuronas GABAérgicas de la SNc y del ATV.

Los receptores serotoninérgicos exhiben una extensa gama de efectos en función de su acople y ubicación en las diversas neuronas, a saber:

El 5-HT_{1A} es un receptor acoplado a la proteína G_i. Su activación provoca un aumento en la disponibilidad de DA en el estriado. Se ubica como autorreceptor presináptico sobre las neuronas serotoninérgicas, a nivel somatodendrítico, autoinhibiendo la síntesis y liberación de 5-HT. Abunda, incluso con mayor densidad que en el estriado, en el hipocampo, la amígdala, el *septum* y el hipotálamo. Se activa fisiológicamente por la 5-HT liberada al espacio sináptico, disminuyendo el *firing rate* y la liberación de 5-HT por hiperpolarización de las neuronas serotoninérgicas. Si se recuerda que la neurotransmisión serotoninérgica puede inhibir la dopaminérgica, la activación de los autorreceptores 5-HT_{1A}, inhibe a las neuronas serotoninérgicas y, por lo tanto, se neutraliza la inhibición dopaminérgica mencionada.

Varias evidencias apoyan lo antedicho. La administración sistémica de agonistas 5-HT_{1A}, como la 8 hidroxidín-propilaminotetralina [8 OH-DPAT], genera un incremento importante del *firing* y el *bursting* neuronal dopaminérgico en el ATV, el cual puede ser abolido por lesión de las neuronas serotoninérgicas. Esto demuestra que la modificación del tono dopaminérgico es consecuencia de la acción ejercida por la 5-HT sobre el autorreceptor 5-HT_{1A} en las neuronas

serotonérgicas.

Para ratificar que la integridad de esta vía es condición para el aumento de DA, la aplicación microiontoforética de 8 OH-DPAT directamente sobre las neuronas dopaminérgicas del ATV, no genera mayor excitabilidad en las neuronas dopaminérgicas, ratificándose que la acción sobre el receptor 5-HT_{1A} requiere la integridad del camino serotonérgico y que es significativa la interacción entre ambos sistemas. La ziprasidona es un antipsicótico atípico bloqueante 5-HT_{2A-C} y D₂, que genera agonismo sobre el receptor 5-HT_{1A} en el NAc. El agonismo sobre el receptor 5-HT_{1A} puede explicar el incremento de DA que se produce en la CPF. La bupiriona se comporta como agonista presináptico y agonista parcial postsináptico del receptor 5-HT_{1A}.

El 5-HT_{2A} es un receptor de localización postsináptica, estimulante, acoplado a G_q que activa mediante la fosfolipasa C (PLC) y la señal de Ins 1,4,5 P₃-Ca₂₊. Su activación por agonistas aumenta el tono dopaminérgico, ya que incrementa la síntesis y liberación de DA.

Cuando se administra anfetamina o su análogo el MDMA [3,4-metilendioximetanfetamina] más conocido como "éxtasis", se genera un estado de hiperdopaminergia en el NAc, debido a que estas drogas aumentan la liberación, por mecanismo tiramínico, de 5-HT y de DA; subsecuentemente la 5-HT, vía 5HT_{2A}, promueve una mayor y sostenida disponibilidad de DA.

Si se administra el MDL-100907 que se comporta como bloqueante selectivo del receptor 5-HT_{2A} (la ritanserina es un antagonista no selectivo 5-HT_{2A-C}) en el NAc disminuye la liberación de DA, sin modificar el tono basal de DA en el estriado dorsal. Hay que resaltar que, si la aplicación del bloqueante del receptor 5-HT_{2A} se realiza en infusión intranigral, no genera dis-

minución de la liberación de DA, lo que denota la necesidad del camino serotonérgico para que se produzcan las acciones farmacológicas sobre el sistema dopaminérgico. Esto ratifica la existencia de una neuromodulación serotonérgica-dopaminérgica. Son bloqueantes del receptor 5-HT_{2A}, la clozapina, la olanzapina, la ziprasidona, la zotepina y la risperidona, que poseen acciones antipsicóticas sin alta incidencia de síndromes extrapiramidales.

El 5-HT_{2C} es un receptor postsináptico, estimulante, también acoplado a G_q. Sin embargo, su activación disminuye el tono dopaminérgico. La disminución del *firing rate* de las neuronas dopaminérgicas del ATV y, en menor grado de la SNc, se debería al incremento del tono GABAérgico provisto por las interneuronas de esas estructuras, según se aprecia en el inserto inferior de la figura 7. Los efectos tempranos de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y otros, generan por vía de los receptores 5-HT_{2C} una la disminución del *firing rate* de las neuronas dopaminérgicas del ATV y SNc, y pueden generar síntomas extrapiramidales o enmascarar su propia acción antidepresiva. El mesulergine (bloqueante no selectivo del receptor 5-HT_{2C}) o el SB 242084 (potente antagonista selectivo del receptor 5-HT_{2C}) suministrados en la etapa temprana de la administración de un ISRS, revierten los efectos de la fluoxetina o del m-CPP [metilclorofenilpiperazina, metabolito del trazodone, agonista de los receptores 5-HT_{2A-C}] sobre el ATV. Esto lleva a la búsqueda de moléculas bloqueantes del receptor 5-HT_{2C}, que logren aumentar el tono dopaminérgico y puedan ensayarse como antidepresivos.

A los 21 días de la administración sostenida de un ISRS, se produce un efecto tar-

dío, consistente en la *down regulation* de los receptores 5-HT_{2C} ante una mayor y sostenida concentración de 5-HT en la biofase.

Como esto se acompaña de un restablecimiento del *firing rate* de las vías dopaminérgicas mencionadas, contribuye a un mayor efecto antidepressivo de los ISRS.

Los receptores 5-HT_{2C} no parecen tener funciones relevantes en la SNC, dado que el m-CPP, el RO 600175 o el MK 212 que son potentes agonistas del receptor 5-HT_{2C}, no modifican *in vivo* el *firing rate* de las neuronas de la SNC. El bloqueo 5-HT_{2C} podría incrementar las acciones antidepressivas de moléculas clásicas, como la amitriptilina y la mianserina, que se ligan a él en concentraciones μM (cerebro de cerdo y rata), aumentando la liberación de DA, probablemente por bloqueo de ese receptor. Incluso, el bloqueo del receptor 5-HT_{2C} puede ser de interés farmacológico para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Hay que recordar que los antipsicóticos atípicos como la clozapina, la ziprasidona, la olanzapina y la zotepina poseen una acción bloqueante. Se ha demostrado también que el bloqueo del receptor 5-HT_{2C} antagoniza el "priapismo" en ratas tratadas con m-CPP.

Funcionamiento del sistema extrapiramidal. Balance entre la vía directa e indirecta (ver también la Figura 5): La corteza cerebral envía la señal de encendido que pondrá en funcionamiento el *procesamiento en serie descendente piramidal*. Este promoverá la acción motora y, a su vez, con mecanismos de procesamiento en serie y en paralelo, activará el asa extrapiramidal iniciando su activación por varios caminos importantes debido a su automodulación.

La liberación de Glu en el estriado dorsal activa a las neuronas MSSN GABA-SP-Dyn (vía directa), así como a las neuronas MSSN

GABA-Enk (vía indirecta).

Las primeras inhibirán a través de su neurotransmisor principal, el GABA, al Gpi-SNr, y éstos que usualmente envían una transmisión GABAérgica inhibitoria al tálamo, no lo lograrán, quedando las neuronas tálamo-corticales glutamatérgicas más activas, promoviéndose ratificación del movimiento al haz piramidal.

Mientras tanto, las MSSN GABA-Enk inhibirán a través del GABA al Gpe, y así este núcleo:

- No podrá inhibir al STN, que quedará más activo y, a través de la transmisión glutamatérgica, estimulará a Gpi-SNr, los cuales con sus proyecciones GABAérgicas inhibirán a las neuronas talámicas y no permitieron una excesiva activación de las cortezas motoras.

- El Gpe inhibido no logra tampoco inhibir al Gpi e inhibirá menos al NRT, que a su vez, emite fibras GABAérgicas inhibitorias sobre el tálamo; por consiguiente, se inhibe más el tálamo, reforzando el fenómeno anterior.

Las MSSN GABA-SP-Dyn proyectan también a la SNC, sitio de alojamiento de los cuerpos neuronales dopaminérgicos.

Allí, a través del GABA, van a inhibir a la SNC. Estas fibras GABAérgicas de proyección del estriado, disponen de receptores D₁ en sus terminales dentro de la SNC, por lo que la misma DA aumenta la liberación de GABA. Esta acción genera PIPS y disminuye la síntesis de DA. Así, la proyección nigro-estriatal enviará menos DA al estriado, constituyendo un *feed back* negativo.

Dentro del estriado comienzan a producirse una serie de eventos moduladores a partir del Glu y la DA que fueron liberados sobre las MSSN, generándose efectos en cascada, que servirán para ratificar, rectificar o ajustar los aspectos motores, afectivos y cognitivos del movimiento (ver Figura 8):

- El Glu activa la vía directa y la indirecta gabaérgica estriatal.

La presencia de DA es necesaria para inhibir la vía indirecta en el estriado a través de los receptores D_2 y activar la vía directa a través de los receptores D_1 .

- La DA actuará sobre los receptores D_2 , que están localizados en las terminales glutamatérgicas, poniendo así un límite a la liberación de Glu, y cuantificando el estímulo.

A su vez, la DA va a actuar sobre las LCI a través de receptores D_1 ocasionando mayor liberación de ACh estriatal y, por medio de receptores D_2 , generando disminución de la liberación de ACh estriatal, que podrá ser causal de eventos excitatorios o de mantener la quiescencia neuronal, dependiendo esto de los requerimientos intraestriatales.

La DA, además, actúa directamente sobre las dos vías de salida o eferencias del estriado:

- Por sus acciones sobre los receptores D_1 que se encuentran en las MSSN GABA-SP-Dyn, promueve la liberación de GABA por parte de estas neuronas, las cuales van a inhibir al Gpi-SNr. Estos núcleos GABAérgicos tendrán un tono disminuido y, por lo tanto, la inhibición que ejercen sobre el tálamo estará atemperada, provocando que las neuronas talámicas ejerzan una mayor estimulación glutamatérgica tálamo-cortical, ratificando la vía piramidal.

- La DA intraestriatal también actúa sobre receptores D_2 , localizados en alta densidad sobre las MSSN GABAEnk.

Allí genera una acción inhibitoria sobre ellas, por lo que la liberación de GABA será menor. Esta acción disminuye la habitual inhibición GABAérgica sobre el Gpe, por lo que este núcleo estará más activado y, por lo tanto, su tono GABAérgico tiende a: inhibir al STN y como éste tiene salida glutamatérgica hacia Gpi/ SNr, quedarán éstos

últimos menos activos e inhibirán menos al tálamo.

En consecuencia, la DA aumenta el movimiento, tanto cuando estimula la vía directa a través de los receptores D_1 , como cuando inhibe la vía indirecta a través de los receptores D_2 .

- La ACh proveniente de las LCI podrá ser excitatoria de la vía indirecta a través de su acción sobre receptores M_1 , o inhibitoria de la vía directa a través de su acción sobre receptores M_4 . Por estos efectos sobre los receptores muscarínicos estriatales, las acciones motoras de las ACh son inhibitorias. Pero el neurotransmisor sobre el nAChRN $\alpha 3$ (en putamen) y sobre el $\alpha 4$ (en el NAc) que se expresan sobre las terminales dopaminérgicas, promueven la liberación de DA. Por estos eventos sobre los receptores nicotínicos, las acciones de la ACh sobre el aspecto motor, cognitivo y la gratificación o *reward* son excitatorias.

- La modulación serotoninérgica dependerá de la densidad en la expresión de los distintos receptores. La 5-HT sobre los receptores 5-HT_{2C} (localizados en interneuronas GABAérgicas dentro de los núcleos dopaminérgicos) disminuye indirectamente el *firing rate* de las neuronas dopaminérgicas. Pero, cuando la 5-HT actúa sobre los receptores 5-HT_{1A} (autorreceptor inhibitorio que se encuentra en las terminales serotoninérgicas) y 5-HT_{2A} (localizado en las terminales estriatales o los somas nítricos dopaminérgicos), aumenta la liberación de DA. La 5-HT al disminuir o aumentar la síntesis y liberación de DA influye sobre el movimiento, especialmente en los movimientos recíprocos a nivel del tronco y médula (ritmicidad).

Esta amina es importante también en la modulación del dolor a través de su acción activante de la vía descendente inhibitoria del dolor.

- La modulación por la neurotransmisión noradrenérgica produce un menor tono dopaminérgico, quizá en forma parecida a como lo hace la vía serotoninérgica, por su acción sobre el ATV. Los cuerpos neuronales noradrenérgicos localizados en el *locus coeruleus* proyectan al ATV.

Así, toda intervención farmacológica que pueda elevar el tono noradrenérgico, como los agentes antidepresivos inhibidores de la recaptación de la NA, pueden producir un menor tono dopaminérgico y desencadenar fenómenos de extrapiramidalismo.

Estos eventos deben ser encuadrados en la neuromodulación normal, con un equilibrio en las distintas neurotransmisiones.

En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, o por la acción prolongada de distintos fármacos, se producen mecanismos de plasticidad neuronal que pueden causar una desarticulación de los mecanismos regulatorios en los GB.

Nivel cognitivo-afectivo (cuerpo estriado ventral) Su importancia en la psicosis

Como se señaló, el SNC en su carácter de supersistema, lleva adelante funciones de procesamiento de un continuo flujo de señalización, proveniente tanto desde el medio o entorno, como desde lo interoceptivo, realizando la tarea de decodificación de toda la información. El SNC tendrá que ser capaz de seleccionar el más importante o relevante y luego responder adecuadamente. Se constituye una secuencia entre lo emocional o motivacional y lo cognitivo-afectivo que selecciona o genera un estímulo, jerarquizándolo, para luego, en un segundo paso, responder o ejecutar la acción motora adecuada. Esta transferencia de señalización circula en distintas áreas corticales y subcorticales que constituyen el circuito límbico, de manera parecida a como se procesa la señalización moto-

ra en la programación de la respuesta y su ejecución en el correspondiente circuito motor. Una integración importante de ambos circuitos se produce a nivel estriatal, entre la parte dorsal (ya estudiada) y la parte ventral, que se estudiará a continuación. Para ello, se realizará el abordaje sucesivo neuroanatómico y neurofisiológico de estas estructuras, también por planos.

La corteza límbica y sus proyecciones: las áreas corticales límbicas (CCA, COF lateral y medial) se dirigen hacia el estriado ventral, constituido éste último por la parte ventral del caudado, el NAc y el TOf (ver Figuras 6 y 10). Las aferencias glutamatérgicas principales al estriado ventral provienen de estas áreas mencionadas, del hipocampo y del complejo amigdalino.

El estriado ventral y sus eferencias: el NAc fue incluido en la estructura ventral del estriado en la década de 1980 (Mogenson), pudiendo proveer la interfase entre el sistema límbico y el motor, pues permite la conversión de lo motivacional a la acción, y la conexión entre el estímulo relevante y la conducta adaptativa. En él se distingue el núcleo propiamente dicho (o *core*) de la corteza (o *shell*), estructuras que tendrán diferentes aferencias y eferencias.

El núcleo del NAc, así como la parte ventral del caudado, se conectan con el globo pálido ventral dorsolateral y éste proyecta al núcleo GPi y a la SNr. La corteza del NAc puede considerarse como el área de transición entre el estriado y la amígdala y proyecta, junto con el TOf, al globo pálido ventromedial. Este tiene características del GPe y del Gpi en sus aferencias, porque recibe neuronas MSSN GABA-Enk, como MSSN GABA-P-Dyn desde el NAc, y puede considerarse como la estructura de salida (*output*) de la parte ventral de los GB. Entre sus eferencias proyecta al STN, al GPi, a la SNC, a la SNr [a diferencia del estriado

dorsal, el ventral no envía proyecciones a la SNr en gran magnitud), al ATV, a la amígdala, al hipotálamo lateral, al NPP y al núcleo talámico medio dorsal. Finalmente, el núcleo talámico medio dorsal proyecta a la COF medial dorsal, cerrando el *loop* hacia la corteza (Figura 10).

Aferencias moduladoras del estriado ventral:

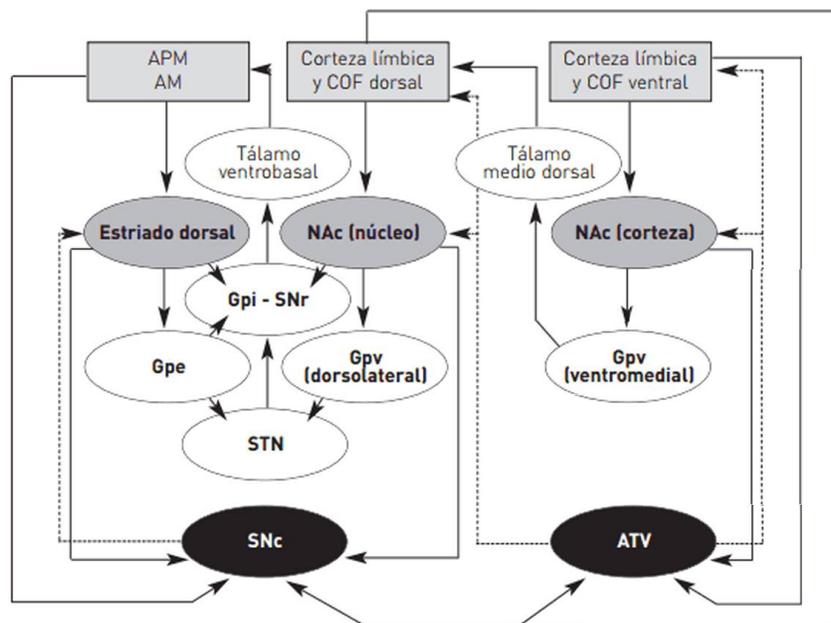
Las aferencias dopaminérgicas relevantes provienen desde el ATV en vez de la SNC. A su vez, además de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, hay alta densidad de receptores D₃, también localizados en las neuronas GABAérgicas.

Funcionamiento del circuito ventral (ver la Figura 10): el neurotransmisor más

importante en el camino de integración entre la localización ventral y dorsal del estriado es la DA, por lo que facilitará la transferencia de información desde estructuras límbicas al sistema motor, constituyéndose así el *ductus estriatal*. El estriado ventral recibe proyecciones desde zonas mesocorticales prefrontales en serie y paralelo y el estriado dorsal recibe proyecciones desde zonas corticales premotoras también en serie y paralelo.

En la integración que se realiza entre la parte ventral y la dorsal se constituye el funcionamiento en paralelo que vuelve a distintas zonas corticales. **El estriado dorsal puede usar un bucle o *loop* que comienza y**

FIGURA 10



Ductus motor-afectivo a nivel córtico-estriatal. Referencias: APM, área premotora; ATV, área tegmental ventral; CM, corteza motora; COF, corteza orbitofrontal; CSS, corteza somatosensorial; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; Gpv, globo pálido ventral; NAc: núcleo accumbens; SNc, sustancia negra *pars compacta*; SNr, sustancia negra *pars reticulata*; STN, núcleo subtalámico.

termina en la misma área cortical, a diferencia del estriado ventral que puede interconectar diferentes bucles, procesando información de distintas áreas córtico-subcorticales.

En el estriado ventral, el *loop* que involucra a la corteza del NAc, comienza en la COF ventral y a través del tálamo medio dorsal, se conecta con la COF medial dorsal. El *loop* que incluye al núcleo del NAc, comienza en la COF dorsal y, a través de su paso por los núcleos talámicos ventral medio y ventral lateral, se conecta con el APM. Por lo tanto, los circuitos que involucran al NAc procesan desde áreas límbicas a áreas motoras, y proveen la red necesaria para la conversión de lo motivacional en acción, y resulta muy importante para esto la neurotransmisión dopaminérgica desde el ATV al NAc, que incrementa la actividad motora producida por lo motivacional (S. Ferré).

Es de destacar que los agentes antipsicóticos típicos, al producir el bloqueo de los receptores D_2 , disminuyen tanto el componente de agitación psíquica como el motriz en la psicosis. No obstante, pueden producir como efectos adversos, distintos eventos según se trate del estriado dorsal o del estriado ventral. Las acciones sobre el estriado dorsal pueden desencadenar parkinsonismo farmacológico (parte motora del circuito). El síndrome deficitario por neurolepticos (déficit cognitivo-afectivo) se produce por las acciones bloqueantes dopaminérgicas a nivel del estriado ventral y en la CPF. Se recordará que en la vía indirecta existe una mayor densidad de receptores D_2 . Los D_2 se colocan con receptores A_{2A} para adenosina. Como estos últimos activan la adenilciclasa al estar acoplados a GS, los agonistas A_{2A} tienen una acción opuesta a la DA, producen inhibición psicomotriz. Por el contrario, los antagonistas A_{2A} , como la cafeína, son desinhibi-

dores psíquicos y motrices. De acuerdo con estos hallazgos, se investigan nuevos agentes antipsicóticos agonistas A_{2A} . Así, las neuronas estriato-palidales MSSN GABA-Enk resultan el *target* de los antipsicóticos típicos que producen bloqueo D_2 . Estos antipsicóticos podrían ser combinados con agonistas A_{2A} para potenciar el efecto terapéutico. Los efectos opuestos entre el receptor A_{2A} y el receptor D_2 , a nivel intracelular, se estudiarán más adelante.

Por lo tanto, es evidente por estos hallazgos, que la acción de los agentes antipsicóticos típicos (haloperidol) se encuentra asociada en forma directamente proporcional a la mayor localización de los receptores dopaminérgicos D_2 . Estos se encuentran en mayor densidad en el circuito de los GB, y en menor densidad en áreas corticales. De allí que, para interpretar el fenómeno de la psicosis, estas estructuras subcorticales (los GB) adquieren un papel importantísimo, y se constituye como filtro o tamiz de la información procesada y blanco de las acciones farmacológicas de los agentes antipsicóticos (Carlsson). La corteza procesará e integrará la información recibida del *loop* estriato-talámico-cortical y dependerá de este *loop*, que ella no sea invadida por la neurotransmisión glutamatergica excitatoria tálamo-cortical:

- En la esquizofrenia, con un tono dopaminérgico mayor de lo normal y un menor tono glutamatergico, la fracción estriato-talámico-cortical del *loop* no cumplirá adecuadamente su función de preservación a la corteza a través de la vía indirecta (inhibitoria) ante cualquier sobrecarga de información sensorial. Esto se debería a que la DA sobre el receptor D_2 va a inhibir el camino inhibitorio GABAérgico indirecto (MSSN GABA-Enk), y sobre el receptor D_1 va a estimular al camino excitatorio directo. De allí que el bloqueo del receptor D_2 , restablece

la inhibición de los GB a la corteza.

- En el Huntington, con neurodegeneración del caudado, hay déficit de la vía inhibitoria GABAérgica indirecta (MSSN GABA-Enk), presentando en lo motor coreo-atetosis y, en lo psíquico, síntomas positivos de productividad psicótica (trastornos de conducta por delirios o alucinaciones) y/o episodios maníaco-depresivos.

- En el Parkinson, con neurodegeneración de la vía nigroestriatal dopaminérgica, hay déficit de la vía directa, con activación de la indirecta. Así el déficit de la vía indirecta o de la vía directa pueden dar síntomas psicóticos positivos o negativos, respectivamente.

- En las lesiones vasculares de los GB no siempre hay sintomatología motora y, así, pueden presentarse cuadros con gran prevalencia de sintomatología psiquiátrica.

Neuromodulación y neuroplasticidad corticoestriatal

Se considera como indicador de actividad neuronal la expresión del gen *c-fos*. El haloperidol produce un incremento de la expresión de *c-fos* en el estriado dorsal y el ventral, a nivel de las neuronas estriatopalidales MSSN GABA-Enk.

Se detecta, entonces, que los receptores D_2 en las neuronas mencionadas constituye un sitio de acción importante de los antipsicóticos típicos. La clozapina, antipsicótico atípico antagonista de alta afinidad sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} y de muy baja afinidad sobre los D_2 , eleva selectivamente la expresión de *c-fos* en el estriado ventral y, especialmente, en la corteza o *shell* del NAc, cuyo *loop* termina en la COF medial dorsal. Todo bloqueo 5-HT_{2C} provocaría un mejor tono dopaminérgico, por la interacción 5-HT/DA ya estudiada. Estos datos señalan que los neurolépticos atípicos pue-

den reunir condiciones para neutralizar la sintomatología positiva en la esquizofrenia por su acción en el estriado ventral sin desencadenar extrapiramidalismo, dado que no actuarían en el estriado dorsal como lo hacen los neurolépticos típicos. Por otro lado, neutralizan la sintomatología negativa por su acción sobre la CPF, al mejorar el tono dopaminérgico. El antagonista 5-HT_{2A} MDL 100907 que no tiene afinidad sobre los receptores dopaminérgicos, podría ser un buen candidato (Schmidt y cols.). Por consiguiente, resulta interesante analizar los distintos elementos que prueban la neuroplasticidad sobre los sistemas neurotransmisores que participan de los circuitos córtico-estriatales y sus posibles implicancias terapéuticas.

Sistemas dopaminérgicos. Interacción adenosina-DA

La interacción en la señalización intracelular que desarrollan los receptores a la adenosina con los receptores dopaminérgicos adquiere suma importancia en los circuitos estriatales. La adenosina es una purina de amplia localización en el SNC que actúa especialmente en los GB sobre 4 receptores: A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 . Se estudiará la neuromodulación DA-adenosina puesto que la estimulación de los receptores A_1 y A_2 puede cambiar la afinidad característica de los receptores D_1 y D_2 , respectivamente.

El receptor A_{2A} disminuye la afinidad de los agonistas por el receptor D_2 y no cambia la de los antagonistas. El más importante es el receptor A_{2A} por su densidad, ubicación y participación en situaciones patológicas. Se localiza en los sitios de alta concentración de D_2 , es decir en las neuronas MSSN GABA-Enk (ver el esquema del circuito motor en las Figuras 5 y 11). Resulta el blanco farmacológico de compuestos aún bajo investigación no disponibles para uso

clínico. **El receptor A_1 modula la liberación de DA.** La expresión de su mRNA se halla en neuronas GABAérgicas y colinérgicas. En la interacción con las moléculas productoras de segundos mensajeros, los de adenosina y los dopaminérgicos se hallan acoplados a proteínas G de la siguiente manera:

- Los agonistas A_{2A} o D_1 desencadenan el acople a la proteína G_s estimulando la adenililciclase y la producción de AMPc.
- Los agonistas A_1 o D_2 desencadenan el acople a la proteína G_i inhibiendo la adenililciclase y la génesis subsecuente de AMPc.

A partir de esta interacción se suceden pasos en cascada que se proyectan sobre segundos y terceros mensajeros que son eventos de neuroplasticidad. Los productos de los genes tempranos inmediatos (por ejemplo, la proteína c-fos), son factores de transcripción que pueden actuar como terceros mensajeros intracelulares, acoplado los eventos de la superficie celular a cambios en el largo plazo en la expresión genética. El haloperidol en tratamientos crónicos, la depleción de DA inducida por reserpina o las enfermedades neurodegenerativas incrementan la densidad de receptores A_{2A} y D_2 , y la expresión de c-fos en neuronas de la vía indirecta estriado-Gpe [MSSN GABAEnk].

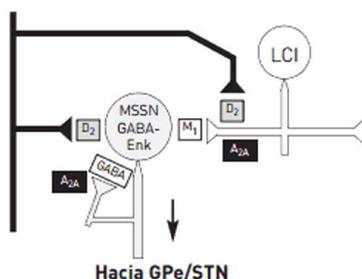
Esto puede deberse a una acción contraria sobre la inhibición continua que ejerce el haloperidol sobre los receptores D_2 , liberando la actividad de la adenililciclase (inhibición de un inhibidor). Este incremento de la expresión de c-fos inducida por haloperidol en el estriado puede ser parcialmente contrarrestado por antagonistas no específicos del receptor A_{2A} , como la cafeína o el antagonista específico del receptor A_{2A} : el KF 17837, que operarían sobre la adenililciclase en sentido opuesto (inhibición de un estimulante). Los recepto-

res A_{2A} están localizados presinápticamente en axones colaterales recurrentes de las neuronas GABAérgicas de proyección de la vía indirecta. Su estimulación por agonistas puede disminuir la liberación de GABA frenando el auto *feed back* negativo sobre las propias MSSN GABA-Enk. Esto se suma a un mayor tono glutamatérgico cortical por estimulación talámica (al estar esta estructura liberada) y a una mayor secreción de ACh por parte de las LCI, que contribuyen a disminuir la motricidad, por prevalencia de la vía indirecta sobre la directa.

De allí que el bloqueo A_{2A} en los axones recurrentes, bajo las condiciones patológicas comentadas, permite el auto *feed back* negativo sobre las MSSN GABA-Enk, y así se consigue disminuir el tono del camino indirecto y la liberación de ACh y de Glu.

Por otro lado, debe destacarse que el bloqueo a largo plazo de los receptores D_2 no sólo aumenta la densidad de ellos, al igual que la de los A_{2A} como ya se señaló, sino que también produciría a nivel cortical una disminución en la densidad de los recepto-

FIGURA 11



Ubicación de los receptores para adenosina A_{2A} , dentro de la circuitería del estriado en las colaterales recurrentes de las MSSN de la vía indirecta y los axones de las LCI. Ver su colocalización con los receptores D_2 .

res D_1 . La *down regulation* de los receptores D_1 puede ser causa de un menor tono dopaminérgico cortical, responsable del déficit cognitivo en la esquizofrenia como producto del deterioro de la memoria de corto plazo o memoria de trabajo, de la atención y de las funciones ejecutivas. Estos eventos ocurren a partir de los seis meses bajo tratamiento con dosis usuales de antipsicóticos típicos. Por otro lado, en el cuerpo estriado de las ratas, el receptor dopaminérgico D_1 , vía G_s , modula la actividad neuronal incluyendo tanto la facilitación (posiblemente por incrementar la corriente de Ca^{2+} o por potenciación NMDA) o la inhibición (mediada por conductancias lentas al Na^+ o por vía indirecta al actuar sobre las interneuronas estriatales GABAérgicas). Por lo tanto, se puede inferir que concentraciones normales de DA corticales y la activación de los receptores D_1 son requisitos necesarios para un buen funcionamiento cognitivo y que, niveles deficitarios o excesivos conducen a operaciones deficitarias de mecanismos neuronales requeridos para la memoria de trabajo, debido a la pérdida de facilitación o excesiva inhibición. El tiapride, una benzamida sustituida útil en el tratamiento de las diskinesias o de la enfermedad de Huntington, es capaz de producir un bloqueo D_2 a nivel estriatal. Durante su exposición aumenta la densidad estriatal de estos sin modificar la densidad D_2 cortical; sin embargo, disminuye la densidad de los D_1 corticales. Se piensa que esto último no estaría relacionado con la actividad antipsicótica (ya que el compuesto carece de esa actividad), sino con efectos de neuroplasticidad, dado que podría tratarse de un posible mecanismo de compensación de los receptores D_1 ante un incremento en la liberación de DA secundaria al bloqueo D_2 presináptico (autorreceptor).

Es también posible que la disminución en la densidad de receptores D_1 sea secundaria a la acción de aquellas drogas que producen un incremento de la sensibilidad de la adenililciclasa, mediada por receptores D_2 u otros, hacia todas las proteínas G de acople; luego, la mayor sensibilidad de la enzima hacia el sistema $D_1 - G_s$ causa una subsecuente *down regulation* D_1 (como señal de neuroplasticidad). Ya se señaló que el bloqueo crónico del receptor D_2 produce, por un mecanismo de acción contraria, una estimulación de la producción de AMPc (tener presente que el D_2 es estimulante de la proteína G_i y que el D_1 es estimulante de la proteína G_s). Si por bloqueo D_2 no se activa la proteína G_i , puede haber mayor generación de AMPc, aumento de c-fos, y *up regulation* del receptor D_2 , y sería necesaria la activación G_s , para producir AMPc, lo cual podría llevar a la disminución de la densidad de los receptores D_1 .

Además, ya se ha mencionado que también ocurre *up regulation* del receptor A_{2A} y se ha señalado que este receptor, vía proteína G_s , activa a la adenililciclasa; pero en contraste, a nivel estriatal no disminuye la densidad de los D_1 . Por estos acontecimientos una combinación de antagonistas a la adenosina y agonistas dopaminérgicos podrían ser útiles en el trastorno de Parkinson. De hecho, la teofilina o la cafeína pueden mejorar los efectos antiparkinsonianos de la L-dopa. Por el contrario, los agonistas al receptor A_{2A} pueden mejorar las diskinesias tardías producidas por el bloqueo crónico de receptores D_2 , al igual que la hiperkinesia causada por la lesión de neuronas de la vía indirecta estriato-Gpe en estadios tempranos de la corea de Huntington. En forma similar a los antagonistas dopaminérgicos D_1 , los agonistas del receptor A_1 , son capaces de reducir la actividad del camino directo de las eferencias

GABAérgicas estriatales y pueden reducir la hiperkinesia.

El compuesto experimental CGS 21680, que se comporta como agonista del receptor A_{2A} , se evalúa como posible antipsicótico por sus acciones en el estriado ventral, potenciando a los agentes antidopaminérgicos.

Hasta la fecha no han sido categóricamente demostrados eventos de neuroplasticidad inducidos por los neurolépticos capaces de regenerar circuitos alterados en la patología esquizofrénica. Aunque se puedan detectar fenómenos de neoformación de conexiones sinápticas intraestriatales o corticoestriatales, éstos pueden estar vinculados a la generación de trastornos del movimiento secundario a psicofármacos más que a posibles efectos terapéuticos.

Por otro lado, la evidencia de *up regulation* de receptores D_2 provocada por el haloperidol al largo plazo no se produce con el uso de una nueva molécula como el aripiprazol.

Esta no parece generar ese evento aún cuando su acción farmacológica consiste en el bloqueo del receptor D_2 .

El mecanismo de acción del aripiprazol es a través de un agonismo parcial por el cual es capaz de modular o estabilizar la neurotransmisión dopaminérgica. A diferencia del bloqueo despolarizante ejercido por los neurolépticos típicos, el aripiprazol estabiliza sin generar un déficit dopaminérgico, por lo cual no provoca extrapiramidalismos y hasta puede ser útil en la enfermedad de Parkinson. A su vez, la estefolidina sería un potencial agente antipsicótico, con la particularidad de generar un bloqueo del receptor D_2 con una acción agonista del receptor D_1 . Si bien faltan estudios suficientes para verificar su eficacia y tolerancia al largo plazo, su perfil es atractivo, debido a que, al igual que el aripiprazol, se trata de un estabilizador dopaminérgico sin

capacidad de generar trastornos del movimiento ni cognitivos por bloqueo despolarizante.

Sistemas serotoninérgicos corticales

Hay que remarcar que la variedad de receptores serotoninérgicos hace que la 5-HT pueda ejercer modulación diferente en distintos sitios, sobre todo en estados patológicos.

La CPF recibe fibras serotoninérgicas del núcleo del rafe que harán sinapsis tanto sobre las neuronas piramidales como sobre las no piramidales GABAérgicas (Figura 12). La 5-HT genera un aumento del *firing* neuronal en ambos casos a través de receptores 5-HT₂. En los modelos de psicosis en los que se usan agonistas serotoninérgicos, como el LSD, se activan los receptores 5-HT₂, produciéndose alucinaciones, vivencia de extrañamiento, despersonalización e ideación delirante. La activación de receptores 5-HT₁ genera una disminución del *firing* neuronal de las neuronas piramidales. El receptor 5-HT₂ está ampliamente distribuido en la CPF, y el 5HT_{2A} es el más relevante.

A nivel celular, éste se aloja en la membrana celular de las dendritas apicales, en los manojos dendríticos y en las espinas dendríticas. La inserción en la membrana de las neuronas piramidales se lleva a cabo por la arrestina a nivel postsináptico y la espinofilina en de las espinas dendríticas. Clásicamente, se consideraba que el receptor 5-HT_{2A} se encontraba en las neuronas no piramidales GABAérgicas y que su activación, generaba un mayor tono inhibitorio GABAérgico sobre la neuronas piramidales, siendo la resultante un *déficit glutamatérgico*.

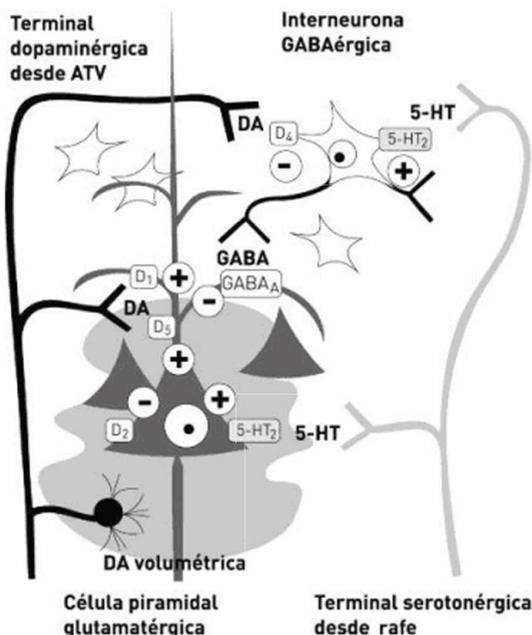
Actualmente, se detectó al receptor 5-HT_{2A} directamente sobre las neuronas piramidales tanto *in vitro* como *in vivo*. Su estimulación puede producir un patrón patoló-

gico de activación de las neuronas piramidales, y esto puede entenderse como una *disfunción glutamatérgica*. Por lo tanto, la activación del receptor 5-HT_{2A} produce: a) un efecto de despolarización sobre las neuronas piramidales corticales con liberación de Glu por acción local dentro del campo de la dendrita apical de las neuronas piramidales y no por aumento del flujo del impulso que genera, y b) desencadena un PEPS en la neurona piramidal. Cuando el receptor 5-HT_{2A}, que está alojado en la neurona no piramidal GABAérgica, es activado se

libera GABA y se desencadenan PIPS sobre las neuronas piramidales en esas zonas corticales. En cambio, el receptor 5-HT₁ produce hiperpolarización directa. Los eventos de neuroplasticidad se producen tanto con agonistas como con antagonistas al receptor 5-HT_{2A}.

Antagonistas como olanzapina, clozapina, risperidona, ritanserina, o agonistas como quipazine producen tanto *in vitro* como *in vivo* una rápida internalización y redistribución de estos receptores, generándose una translocación desde la membrana celular

FIGURA 12



Neurotransmisión dopaminérgica y serotonérgica hacia la corteza prefrontal (CPF). A la izquierda: terminaciones dopaminérgicas desde el área tegmental ventral (ATV) y los receptores sobre los que actúa la DA liberada: D₁ y D₅ (estimulantes) ubicados sobre el árbol dendrítico piramidal, y D₂ y D₄ (inhibitorios) ubicados sobre el soma piramidal y las células no piramidales GABAérgicas, respectivamente.

Nótese la neurotransmisión dopaminérgica volumétrica [sombreado] que incide sobre receptores no inervados como los D₂ en las células piramidales.

A la derecha: terminaciones serotonérgicas desde el núcleo dorsal del rafe, la 5-HT liberada actúa preferentemente sobre receptores 5-HT₂ (estimulantes) ubicados en las células piramidales y no piramidales.

hacia el núcleo. El aumento intracelular del receptor en la zona perinuclear se acompaña de una disminución de la ubicación del receptor sobre las dendritas apicales de la neurona piramidal.

Puede que se deba a un fenómeno de endocitosis por invaginación o fenómenos de fosforilación. Estos eventos no se pudieron producir con haloperidol. Las dendritas apicales pueden representar un sitio de giro en el patrón de disparo (*switching the firing*) de las neuronas piramidales de una forma normal a un patrón desregulado, ante un incremento del *input* serotoninérgico con la consiguiente sobrecarga sensorial. Al despoblarse la superficie de las dendritas apicales de las neuronas piramidales de los receptores 5-HT_{2A}, se promovería un estado inactivo en el *firing* neuronal por los siguientes pasos:

- Bloqueo del receptor 5-HT_{2A} alojado en la neurona piramidal por acción de los antipsicóticos atípicos (clozapina).
- Internalización y traslación del receptor 5-HT_{2A} a la zona perinuclear de la neurona piramidal.
- Disminución de la liberación de Glu [acción presináptica] debido a la disminución de la frecuencia de disparo en el campo de la dendrita apical.
- Disminución de la amplitud de los potenciales postsinápticos de la neurona piramidal.

Sistemas glutamatérgicos

Es importante recordar que la fenciclidina (PCP) produce una liberación de Glu [acción presináptica], con bloqueo de los receptores NMDA [acción postsináptica]. Un agente agonista del receptor mGlu 2 como el LY 354740, que se encuentra en fase II de experimentación, disminuye la liberación de Glu, sin modificar la liberación de DA.

Conclusiones

Integrando la información molecular precedente para un uso racional de los fármacos en la clínica, se aprecia que un agente antipsicótico típico por bloqueo del receptor D₂ genera en los primeros 21 días (ver también la leyenda de la Figura 8):

- Acciones antidopaminérgicas por bloqueo directo D₂ postsináptico.
- Aumento de la síntesis y la liberación de DA.
- Aumento del *firing rate* y del reclutamiento de neuronas dopaminérgicas (*burst firing*).
- Aumento de la liberación de ACh en el estriado.
- Aumento de la liberación de Glu en el estriado.

Y luego de los 21 días:

- Bloqueo despolarizante de la neurona dopaminérgica.
- Disminución de la síntesis y liberación de DA.
- *Up regulation* del receptor D₂ estriatal.
- *Down regulation* del receptor D₁ cortical.
- *Up regulation* del receptor A_{2A} que lleva al desacople de la DA con el receptor D₂ por un lado, y disminución de la liberación de GABA por las colaterales recurrentes de las MSSN GABA-Enk del camino indirecto.

En cuanto a los efectos clínicos en lo motor, por ejemplo: síntomas extrapiramidales, akatisia, diskinesias tardías, y en el síndrome deficitario por neurolepticos en lo afectivo y cognitivo, puede decirse que:

- Un agente antipsicótico atípico con baja capacidad bloqueante D₂ y mayor bloqueo de los receptores 5-HT₂ (olanzapina, risperidona, clozapina, quetiapina, ziprasidona, zotepina, etcétera) tiene atenuadas las acciones anteriormente mencionadas, pero será de elección en los síntomas extrapiramidales o en Parkinson que requieran abordaje de productividad psicótica o en casos de diskinesias tardías que requieran continuar el tratamiento antipsicótico.
- Un agente antipsicótico como el aripri-

pazole (que aún no se encuentra disponible) que es agonista parcial dopaminérgico, tiene un perfil que lo ubica como un agente capaz de actuar en la sintomatología positiva como negativa, sin efectos extrapiramidales, y es capaz de generar mejoría en el Parkinson.

- Los agentes antidepresivos del grupo de los ISRS pueden mejorar los síntomas depresivos por sus acciones en las vías serotoninérgicas (rafe y sus proyecciones), pero a nivel estriatal, generan un menor tono dopaminérgico, por estimular al receptor 5-HT_{2C}, produciendo en pacientes con mayor predisposición, síntomas extrapiramidales.

De allí que su uso debe ser restringido en el Parkinson, y por el contrario, promovido en la enfermedad de Huntington.

- La tianeptina aumenta la recaptación de 5-HT e incrementa el tono dopaminérgico en el NAc.

- El bupropion inhibe la recaptación de DA por su acción sobre el transportador de DA (DAT), y se constituye en una alternativa en el tratamiento de la depresión en el Parkinson (la inhibición del DAT en SNC o ATV disminuye la liberación de DA en esas estructuras evitando los fenómenos citotóxicos de la DA) o en síndrome de piernas inquietas; sin embargo, debe contraindicarse en el Huntington o en el trastorno de Tourette.

- Los agentes antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación de NA, generando menor disponibilidad de DA en el ATV, quizá como lo hace la vía serotoninérgica sobre la neurotransmisión dopaminérgica. De allí que la sobreactividad de la vía noradrenérgica ocasionada por los agentes tricíclicos, o por los IMAO, pueden desencadenar akatisia y síntomas extrapiramidales que mejoran con el uso de β -bloqueantes centrales como el propranolol, o agonistas α 2

como la clonidina. Hay estudios en los que altas dosis de propranolol desencadenaron elevaciones significativas del ácido homovanílico (HVA), que es el mayor metabolito de la DA, registrados en ATV pero no en el estriado, lo que permite deducir que el bloqueo β -adrenérgico puede aumentar la tasa de disparo de neuronas dopaminérgicas del ATV. El uso del propranolol en la akatisia es de primera elección.

- Un agente boqueante de canales de Ca²⁺, como la nifedipina, que disminuye la excitotoxicidad en los ACV, puede ser un recurso alternativo en las diskinesias tardías, la enfermedad de Huntington o el Tourette, por disminuir el *firing rate* de la neuronas dopaminérgicas, pero por ésta misma razón, puede, dentro de sus efectos colaterales, provocar o empeorar el Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, o la akatisia.

Es, entonces, compleja y fascinante la integración córtico-subcortical para poder tener presente los correlatos motrices en las enfermedades psiquiátricas, así como los psiquiátricos en las enfermedades neurológicas, sin que pueda establecerse una disección entre ambos como si se tratara de eventos distintos que merezcan ser abordados independientemente, sino todo lo contrario. Sobre todo cuando se trata de los efectos blanco o los colaterales en la farmacología actual para poder desarrollar terapéuticas racionales, sobre todo, basadas en los eventos moleculares y sus repercusiones funcionales para evitar efectos de neuroplasticidad no deseados.

Inversamente, se podrán lograr efectos de plasticidad neuronal deseados como en los tratamientos a largo plazo en depresión o en psicosis, pero siempre siguiendo consensos y sobre la base de riesgo-beneficio, dado que las ventajas que se logran en los planes de mantenimiento al disminuir drásticamente las recaídas o

recurrencias deberán siempre cotejarse con los factores de riesgo de cada paciente de desarrollar fenómenos genómicos vinculados con cambios plásticos desfavorables en los sistemas de señalización (por ejemplo, en la diskinesia tardía).

Bibliografía

Aghajanian G, Mark G. Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology* 1997 36: 589-599.

Alexander G, Crutcher M. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990 13: 266-271.

Alexander G, De Long M, Strick P. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986 9: 357-381.

Andreasen N. The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997 42: 27-33.

Arnsten A. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cognitive Sci* 1998 2: 436-447.

Baars B. Metaphors of consciousness and attention in the brain. *Trends Neurosci* 1998 21: 58-62.

Bergman H, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998 21: 32-38.

Berlucchi G, Aglioti S. The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci* 1997 20: 560-564.

Boeve B, et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia. *Am Acad Neurol* 1998 51: 363-370.

Braff D, Swerdlow N. Neuroanatomy of Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1997 23 509-512.

Brown R, Pluck G. Negative symptoms: the "pathology" of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000 23: 412-417.

Bush G, Luu P, Posner M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cognitive Sci* 2000 4: 215-222.

Calabresi P, et al. The Corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions on the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1996 19: 19-24.

Canales J, Graybiel A. A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nat Neurosci* 2000 3: 377-383.

Carlsson A. Neurotransmitter interactions in schizophrenia. Therapeutic implications. *Schizophrenia research series: treatment. Biol Psychiatry* 1999 46: 1388-1395.

Carlsson A. A neurocircuitries and neurotransmitter interactions in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1995 10 [suppl 3]: 21-28.

Carlsson A, Svensson A. Glutamatergic neurons projecting to the nucleus accumbens can affect motor functions in opposite directions depending on the dopaminergic tone. *Prog Neuro Psychopharmacology* 1994 18: 1203-1218.

Carter C, et al. Anterior cingulate cortex, error detection, and the on line monitoring of performance. *Science* 1998 280: 747-749.

Chung W, Chiu H. Drug-induced akathisia revisited. *Br J Clin Pract* 1996 50: 270-278.

Coffey D. Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. *Nat Med* 1998 4: 882-885.

Cohen J, Botvinnik M, Carter C. Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nat Neurosci* 2000 3: 421-423.

Crider A. Perseveration in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1997 23: 63-74.

Downar J, Crawley A, Mikulis D, Davis K. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci* 2000 3: 277-283.

Duncan J, Owen A. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000 23: 475-483.

Earley C, Allen R. Pergolide and Carbidopa/Levodopa Treatment of the Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements in Sleep in a Consecutive Series of Patients. *Sleep* 1996 19: 801-810.

Ferré S, et al. Adenosine-Dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1997 20: 482-487.

Ferré S. Adenosine-dopamine interactions in the ventral striatum. Implications for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1997 133: 107-120.

Fost J. Neural rhythmicity, feature binding and serotonin: A hypothesis. *The Neuroscientist* 1999 5: 79-85.

Gillin J, Israel A, Erman M. Sleep and Sleep wake disorders. In Tassman, Kay, Liberman, eds. *Psychiatry*. Saunders Co, New York, USA 1997 chapter 64: 1217-1248.

Goldman-Rakic P, Selemon L. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1997 23: 437-458.

Gould E, Tanapat P. Stress and Hippocampal Neurogenesis. *Society of Biological Psychiatry* 1999 46: 1477-1479.

Graybiel A, Canales J, Capper-Loup C. Levodopa-induced dyskinesias and dopamin-dependent stereotypies: a new hypothesis. *Trends Neurosci* 2000 23 (suppl 11): S71-S77.

Graybiel A. The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophrenia Bull* 1997 23: 459-469.

Hallet M. Plasticity in the human motor system. *The Neuroscientist* 1999 5: 324-332.

Hikosaka O, Misashita K, Misachi S, Sakai K Lu X. Differential roles of the frontal cortex, basal ganglia and cerebellum in visuomotor sequence learning *Neurobiology of learning and memory* 1998 70: 137-149.

Hikosaka O, Misashita K, Misachi S, Sakai K Lu X, et al. Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci* 1999 22: 464-471.

Hyman S, Nestler E. Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996 153: 151-162.

Izquierdo I, Medina J. On brain lesions, the milkman and Sigmunda. *Trends Neurosci* 1998 21: 423-426.

Jakel R, Maragos W. Neuronal cell death in Huntington's disease: a potential role for dopamine. *Trends Neurosci* 2000 23: 239-245.

Jones E. Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1997 23: 483-501.

Jones S, Sudweeks S, Yakel J. Nicotinic receptors in the brain: correlating physiology with function. *Trends Neurosci* 1999 22: 555-561.

Kapur S, Remington G. Serotonin-Dopamine Interaction and its relevance to Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996 153: 466-476.

Kujala T, Alho K, Naatanen R. Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci* 2000 23: 115-120.

Lawrence A, Weeks R, Brooks D, et al. The relationship between striatal dopamine receptor binding and cognitive performance in Huntington's disease. *Brain* 1998 121: 1343-1355.

Lawrence A. Error correction and the basal ganglia: similar computations for action, cognition and emotion? *Trends Cognitive Sci* 2000 4: 365-367.

Lawrence A, et al. Cognitive functions and corticoestriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends Cognitive Sci* 1998 2: 379-388.

Lidow W, Goldman-Rakic. The Cerebral Cortex: a case for a common site of action of antipsychotics. *Trends Pharmacol Sci* 1998 19: 136-140.

Liu D, Diorio J, Day J, Francis D, Meaney M. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci* 2000 3: 799-806.

Mac Donald A, Cohen J, Stenger V, Carter C. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000 288: 1835-1838.

Mahowald M, Schenck C. Dissociated states of wakefulness and sleep. *Neurology* 1992 42 (suppl 6): 44-52.

Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, et al. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 2000 3: 831-836.

Maren S. Long-term potentiation in the amygdala: a mechanism for emotional learning and memory. *Trends Neurosci* 1999 22: 561-567.

Merril M, et al. Nocturnal Myoclonus. Treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* 1986 9: 385-392.

Muller N, et al. Tourette's syndrome associated with restless legs syndrome and akathisia in a family. *Acta Neurol Scand* 1994 89: 429-432.

Nakamura K, Sakai K, Hikosaka O. Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures. *AM Physiol Soc* 1998: 2671-2687.

Ondo W, Jankovik J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Am Acad Neurol* 1996: 435-1441.

Parent A, Cicchetti F. The current model of basal ganglia organization under security. *Movement disorders* 1998 13: 199-202.

Parkinson J, Fudge J, Hurd Y, Pennartz C, Peoples L. Finding motivation at Seabrook Island: the ventral striatum, learning and plasticity. *Trends Neurosci* 2000 23: 383-384.

Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999 22: 273-280.

Procyk E, Tanaka Y, Joseph J. Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nat Neurosci* 2000: 502-550.

Richardson, Kase an Jenner. Adenosine A2a receptor antagonist as new a agents for the treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1997 18: 338-344.

Rizzolatti G, Arbib M. Language within our grasp. *Trends Neurosci* 1998 21: 188-194.

Rye D. Contributions of the Pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997 20: 757-788.

Sachdev P, Kruk J. Restlessness: the anatomy of a neuropsychiatric symptom. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1996 30: 38-53.

Sachdev P. Research diagnostic criteria for drug-induced akathisia: conceptualization, rationale and proposal. *Psychopharmacology* 1994 114: 181-186.

Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B. Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *J Neurosci* 1998 18: 1827-1840.

Sarter M, Bruno J. Abnormal regulation of corticopetal cholinergic neurons and impaired information processing in neuropsychiatric disorders. *Trends Neurosci* 1999 22: 67-74.

Schmidt C, Kehne J, Carr A. MDL 100.907: A selective 5-HT2A receptor antagonist for the treatment of Schizophrenia. *CNS Drug Reviews* 1997 3: 49-67.

Schultz W, Dayan P, Montagne R. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997 275: 1593-1599.

Schwartz B, et al. Effects of Nifedipine, a Calcium Channel Antagonist, on Cognitive Function in Schizophrenic Patients with Tardive Dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 1997 20: 364-370.

Singer H. Neurobiology of Tourette Syndrome. *Neurol Clin North Am* 1977 15: 357-379.

Smith M, Shadmehr R. Error correction and the basal ganglia. *Trends Cognitive Sci* 2000 4: 367-369.

Spitzer M. A cognitive neuroscience view of schizophrenia thought disorder. *Schizophrenia Bull* 1997 23: 29-50.

Steriade M. Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci* 1999 22: 337-345.

Stickgold R. Sleep: off-line memory reprocessing. *Trends Cognitive Sci* 1998 2: 484-492.

Tamás G, Buhl E, Lorincz A, Somogyi P. Proximally targeted Gabaergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. *Nat Neurosci* 2000 3: 366-371.

Tepper J, Koss T. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by Gabaergic interneurons. *Nat Neurosci* 1999 2: 467-472.

Usher M, Cohen J, Servan-Schreiber D, et al. The role of Locus Coeruleus in the regulation of

cognitive performance. Science 1999 283: 549-553.

Witte O, et al. Lesion-induced network plasticity in remote brain areas. Trends Neurosci 1997 20: 348.

Woolf C, Salter M. Neuronal Plasticity: Increasing the gain in pain. Science 2000 288: 1765-1768.

Segunda parte

Neurobiología de la depresión

Luis María Zieher

El procesamiento neurobiológico de las emociones, el estrés (eje HPA) y su relación con la depresión

Desde fines del siglo XIX las precisas observaciones de Darwin sobre la expresión de las emociones en los animales y en el hombre colocan al procesamiento emocional en el centro de las perspectivas "evolucionistas" en biología comparada. La razón por la cual las emociones podrían cumplir un papel en la psicopatología fue también motivo de importantes trabajos de Sigmund Freud a comienzos del siglo XX. Los modernos estudios sobre conductas adaptativas implican un cambio respecto a las concepciones primarias que involucraban al sistema nervioso como unidad de procesamiento que utiliza señales ingresas (*inputs*) provenientes del medio ambiente y del propio estado interno del organismo para planificar la futura acción para, luego del procesamiento, generar señales que egresan (*outputs*) como comandos motores para la ejecución de los planes. Pero las conductas adaptativas, estas, aquellas conductas que permiten incrementar la supervivencia del animal y su reproducción (especie) no pueden quedar restringidas a un enfoque primario en el SNC sino que deben, necesariamente, involucrar las interacciones entre el SNC, el cuerpo y el entorno que son sistemas dinámicos altamente estructurados, ricos y complicados, acoplados el uno con el otro en un claro **sentido bidireccional**. Las conductas adaptativas "emergen" de la interac-

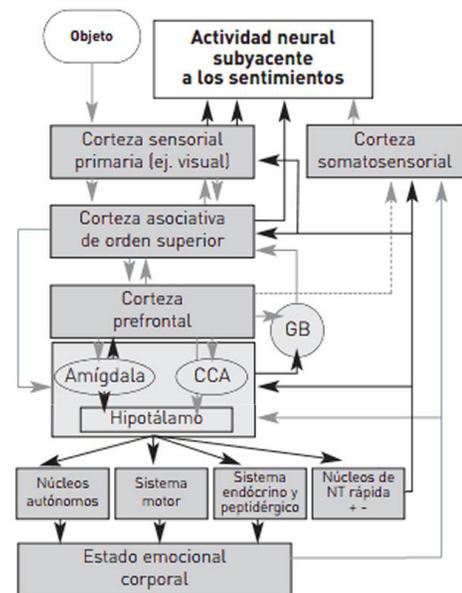
ción entre los sistemas y se correlacionan con fenómenos de neuroplasticidad cerebral que le confieren sustrato real (formación de circuitos de procesamiento) con su correspondiente salida conductual (*behaviour*).

El cerebro límbico conforma un anillo de estructuras que rodean el tallo cerebral y el cuerpo calloso sobre las paredes medias del cerebro e involucra la amígdala, la corteza que rodea al cuerpo calloso, principalmente la corteza cingulada anterior y la corteza de la superficie medial del lóbulo temporal, incluyendo el hipocampo. Broca asoció esta estructura con el procesamiento primario de la olfacción a lo cual Papez, posteriormente, incorporó el procesamiento de las emociones. El procesamiento neurobiológico de las emociones comienza (Damasio, 1995) con una deliberada y consciente apreciación acerca de la situación generadora de la emoción, que se expresa en imágenes mentales organizadas en pensamientos. Esto involucra una evaluación cognitiva que incluye imágenes no verbales y verbales. El sustrato neural de estas imágenes es un conjunto de variadas representaciones organizadas en cortezas sensoriales primarias (visual, auditiva, etcétera) que construyen la representación con intervención de cortezas asociativas de orden superior responsables del proceso de "*binding*" fundamental para la generación de percepciones unitarias (Figura 1). El procesamiento de estas imágenes genera señales que gatillan respuestas automáti-

cas, involuntarias y no conscientes de la corteza prefrontal. Esta respuesta prefrontal derivada de representaciones disposicionales adquiridas (no innatas) que se fueron construyendo con experiencias previas que relacionan las situaciones del propio cuerpo con las respuestas emocionales son vivenciadas como experiencias únicas por cada persona lo que no obsta para que las relaciones entre situación y emoción sean de tipo universal claramente vinculadas con la cultura.

Lo que se acaba de describir corresponde a disposiciones prefrontales adquiridas para las emociones secundarias, distintas de las emociones primarias que se basan en las estructuras límbicas, como la amígdala. Sin embargo, las disposiciones adquiridas requieren de las innatas para expresarse a sí mismas. Las emociones primarias dependen largamente del circuito del

FIGURA 1



Referencias: CCA: corteza cingulada anterior; GB: ganglios basales

Modelo de procesamiento neurobiológico de las emociones [según Damasio, 1995], para su explicación ver el texto.

sistema límbico: la amígdala, la corteza cingulada anterior (CCA), el hipotálamo y el cerebro basal anterior. Precisamente, las situaciones de grave riesgo impactan primariamente sobre la amígdala 300 ms antes de activar las áreas corticales.

Las descargas de la corteza prefrontal que, como se dijo, son automáticas, involuntarias y no conscientes se vehiculizan hacia las estructuras límbicas: la amígdala, la corteza cingulada anterior y parte de los ganglios basales que, a su vez, emiten señales:

a) A los núcleos activadores del sistema nervioso autónomo (SNA), tanto del simpático como del parasimpático que envían señales a todo el cuerpo a través de los nervios periféricos para adaptar las vísceras o sistemas a la situación gatilladora de la reacción,

b) al sistema motor por el cual los músculos esqueléticos expresan el aspecto externo que corresponde al estado de ánimo, por ejemplo la expresión facial, las posturas y los movimientos (reacciones de lucha o fuga),

c) activando sistemas endócrinos y peptidérgicos, fundamentalmente el eje HPA (hipotálamo-pituitario-adrenal) que envían señales químicas resultantes en cambios corporales y cerebrales,

d) activando, con patrones especiales de disparo, sistemas de neurotransmisión rápida (glutamatérgicos y GABAérgicos) del tallo cerebral y del cerebro basal anterior que se conectan con regiones del telencéfalo, como la corteza cerebral, y alteran su modo de procesamiento.

Los cambios generados por a), b) y c) impactan en el cuerpo causando un "estado emocional corporal" que envía señales de vuelta al cerebro no sólo al sistema límbico sino también al sistema somatosensorial.

Los cambios originados en el mesencéfa-

lo (d) modifican el estilo y la eficiencia de los procesos cognitivos y tienen representación neural.

Las bases neurales de los sentimientos (*feelings*) corresponden tanto a la representación de los cambios corporales como a los que ocurren en las redes de procesamiento que se encuentran representadas *on line* en las cortezas sensoriales, en particular, las del hemisferio derecho, y son una parte del procesamiento de la conciencia y de la subjetividad, esto es la conciencia reflexiva o lectura de la mente (*consciousness*). Si bien se ha considerado el cuerpo como el teatro de las emociones y, en la mayor parte de las situaciones, el cerebro-mente señala al cuerpo y éste al cerebro-mente, pueden presentarse situaciones que puentean lo corporal (líneas punteadas en la Figura 1) y se experimenta la emoción "como si" se tuviera un estado corporal activado o modificado: en este caso el sentimiento es puramente cerebral y falta el componente corporal de la emoción.

La comprensión de la neurobiología de las funciones normales y alteradas del sistema nervioso permite "iluminar" la función del cerebro a través de aproximaciones básicas, desarrollando y correlacionando estructura y función en los diferentes sistemas cerebrales, tanto en el neurodesarrollo como en los estados cognitivos, afectivos, de envejecimiento, etcétera. Los procesos de plasticidad aparecen involucrados tanto en las situaciones generadoras de la estructura y la función normales, como en los cambios que operan en las enfermedades de base afectiva, cognitiva o neurodegenerativa. Comprender las bases neurobiológicas de los síntomas mentales con base en la disfunción de los sistemas cognitivos y emotivo/motivacionales permitirá dilucidar el mecanismo por el cual tanto los tratamientos farmacológicos

como los basados en la psico y socioterapia son capaces tanto de mejorar la signosintomatología como de retardar la progresión de las enfermedades, aun de aquellas con base genética sólida.

Las conductas maternantes (relación madre-hijo) y los cambios adaptativos del eje HPA

El riesgo de desarrollar depresión resulta de una compleja interacción entre:

- susceptibilidad genética,
- exposición ambiental,
- tiempo de exposición,
- cambios a largo plazo del eje HPA.

La exposición prenatal a estresores determina crías con actividad aumentada del eje HPA durante toda su vida (Real y cols. 1994). El "manoseo" posnatal temprano con separación de la madre-hijo por períodos diarios breves, lo que se traduce en conductas de *licking-grooming* (lamer, acariciar) resulta en una reducción de la secreción de corticosterona y de la emocionalidad en las crías. Ratas bien "contenidas" por sus madres (*licking-grooming*) en sus primeros 10 días de vida tienen menores niveles de ACTH y corticosterona en respuesta al estrés, aumento en los niveles del mRNA para receptores a glucocorticoides (GR) y a mineralocorticoides (MR) y disminución de los niveles del mRNA para CRH cuando son adultas. Las separaciones traumáticas tienen efectos opuestos: aumenta la concentración de CRH en la eminencia media y disminuyen los receptores a CRH acompañadas de hipercorticosteronemia (Ladd *et al.* 1996). Ratas traumatizadas posnatalmente tuvieron peores *performances* en pruebas de memoria y aprendizaje (Plotsky y Meaney, 1993). Oitzl y cols. [citado por deKloet, 1998] en ratas marrones de Noruega demostraron que el trauma de separación (largas separaciones madre-hijo) resultan en una distribución bimodal

de *performances* conductuales con buenos y malos aprendedores.

Entre estas ratas traumatizadas las de buena *performance* tuvieron menores concentraciones plasmáticas de ACTH y corticosterona comparadas con las de pobres *performances*.

En el grupo control no sometido a trauma de separación, la mayoría de los animales mostraron *performances* intermedias. Este experimento marca diferencias genéticas que se manifiestan en la interacción con los desafíos ambientales a que son sometidos los animales. El grupo de *Meaney* (ver *Nature Neurosci* 2000 3:799-806) demostró que las ratas madres que espontáneamente cuidan mejor a sus crías medidas en conductas de *licking-grooming* (LG) y *arched-back nursing* (ABN) resultan en descendencia con:

- Aumento de la densidad neuronal y volumen del campo celular en el hipocampo.
- Aumento del mRNA para el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (día 8) en hipocampo dorsal.
- Aumento de las subunidades NR2A y NR1 del receptor NMDA que perdura en el animal adulto con aumento del *binding* de Glu.
- Aumento de la liberación de ACh en el hipocampo dorsal (microdiálisis).
- Aumento de la tinción para ACh esterasa.
- Mejor *performance* en conductas vinculadas con la memoria y el aprendizaje (test de natación, conductas de memoria espacial dependientes del hipocampo).
- Aumento de la sinaptogénesis hipocampal con aumento de la sinaptofisina (proteína presináptica vinculada al ciclo fusión-exocitosis) y moléculas de adhesión neuronal (NCAM).

Las crías de ratas madres con bajo LG-ABN que fueron separadas y criadas por madres con alto LG-ABN no se diferenciaron, cuando fueron adultas, de las crías

propias de las ratas madres con alto LG-ABN. En cambio, las ratas (crías) hijas de madres con alto LG-ABN mantuvieron sus características biológicas (buenas *performances*) aun cuando fueron criadas por madres con bajas conductas maternantes.

Esto marca nuevamente el papel de la susceptibilidad genética que evidencia la predisposición a resistir en un entorno ambiental desfavorable en edades tempranas de la vida (**resiliencia**).

Sin embargo, la situación opuesta de animales con mala predisposición genética (crías de madres con bajo LG-ABN) puede ser superada por un entorno ambiental (cuidado materno) favorable. El ambiente enriquecido aumenta la potencia sináptica en áreas específicas del cerebro que intervienen en el procesamiento de información que alcanza al cerebro desde el entorno. Además protege contra la excitotoxicidad en otras áreas del cerebro. Un ejemplo puede encontrarse en la expresión de la enfermedad de Huntington en animales de experimentación. Los roedores no desarrollan la enfermedad espontáneamente y se puede, en modelos animales, reproducirla por procedimientos de transferencia génica. Así, en ratones transgénicos que contienen el exon 1 del gen de la huntingtina humana, la enfermedad se desarrolla de manera ineludible.

Este gen expresa una secuencia repetida de nucleótidos CAG que, a su vez, codifica trectos de poliglutamina en diversas proteínas. La cantidad de secuencias repetidas es mayor que la encontrada en las proteínas normales y, como consecuencia, las proteínas mutadas llevan a la aparición de diversos trastornos bioquímicos generadores de daño neuronal: anormal acople de los factores de transcripción CREB a la proteína fijadora de los mismos en el núcleo (CAP), alteración en el transporte de

oxígeno por las cadenas mitocondriales, etcétera. En estos ratones transgénicos, la exposición a un ambiente enriquecido entre las semanas 4 y 22 de vida, resulta en una marcada demora en la iniciación del trastorno motor y en un daño menor del estriado, particularmente en la corteza periestriatal (sinapsis intracorticales y corticoestriatales).

Dos situaciones opuestas generan cambios estructurales y funcionales inversos en el cerebro: por un lado, el estrés y el trauma generados por el entorno pueden aumentar la **vulnerabilidad** del SNC a diferentes noxas (hipoglucemia, anoxia, virus, excitotoxinas) resultando en daño (atrofia de las estructuras neurales con disminución de las arborizaciones del árbol dendrítico y disminución de las espinas) o muerte en los casos de daño extremo. Por el otro, la repetición de episodios estresantes o traumáticos en personas con adecuados rasgos genéticos puede generar un aumento de la resistencia o **resiliencia**, que queda evidenciado en la fortaleza y el aumento de las aptitudes necesarias para una correcta inserción en un entorno muchas veces desfavorable.

El eje HPA y el trofismo neuronal

La exposición prolongada a glucocorticoides (GC) reduce la capacidad de las neuronas para resistir a noxas, y aumenta la tasa de neuronas dañadas por estímulos tóxicos o daños fisiológicos. Este daño inicial se exagera ya que el hipocampo normalmente inhibe el eje HPA y la liberación de ACTH que, a su vez, controla la liberación de GC, y es el responsable del apagado (*shut off*) luego de finalizado el estrés. La desinhibición consecutiva al daño hipocampal con disminución (*down regulation*) de receptores GR gatilla un circuito de retroalimentación positiva: dada la concentración dismi-

nuida de los GR y la falta de retroalimentación negativa que continuamente eleva los niveles de GC y lleva a una cada vez mayor declinación hipocampal. Así, la exposición prolongada a GC se vincula con distintos marcadores de envejecimiento del hipocampo, reactividad astrocitaria, disminución de la densidad neuronal, cambios en la plasticidad sináptica, atrofia del árbol dendrítico y deficiencias en el aprendizaje y la memoria espacial.

También los GC aumentan la vulnerabilidad neuronal en cultivos celulares y en modelos animales de daño neuronal a corto plazo. Recientes descubrimientos individualizan en el BAG-1 (*Bcl-2 associated atonogen*), al responsable principal de los efectos deletéreos a largo plazo de la exposición a GR. BAG-1 es una proteína atanogénica (favorecedora de la muerte) que se fija e inhibe la actividad de la B-ciclina-2 (*Bcl-2*) importante proteína antiapoptótica y neuroprotectora. BAG-1 se induce por activación sostenida y a largo plazo de receptores GR por lo cual se le atribuye un papel crucial en la vulnerabilidad neuronal generada por GC. Estos hechos marcan también las diferencias entre una exposición breve o prolongada a los GC. En el corto plazo, los GC proveen energía a expensas de procesos de largo plazo. En cambio, las exposiciones prolongadas o elevaciones de GC llevan a un abanico de condiciones degenerativas que afectan a la mayor parte de los sistemas corporales. En el cerebro, en particular, los GC tienen efectos benéficos a corto plazo pero aumentan la vulnerabilidad neuronal con las prolongadas exposiciones.

También este balance entre efectos normales y patológicos depende de las concentraciones. En roedores, bajos niveles de GC activan MR, mientras que altos, activan GR con diferentes efectos fisiológicos

(Tabla 1). Los resultados en humanos confirman los datos en roedores de que el envejecimiento cerebral puede ser acelerado por niveles de hormonas adrenales que no se consideran generalmente patológicas y que la variación dentro del rango normal se correlaciona con la variación en la tasa de envejecimiento cerebral. Esto también marca que el estrés crónico acelera el deterioro hipocampal, que resulta compatible con el lento proceso de daño que ocurre en condiciones normales y que los tratamientos por períodos breves con GC tienen poco efecto dañino e, incluso, pueden llegar a ser benéficos.

Neuroplasticidad y resiliencia celular en trastornos afectivos

Los factores genéticos y del desarrollo, la repetición de episodios afectivos, la progresión de las enfermedades y la insuficiencia cerebrovascular contribuyen en la disfunción de la resiliencia celular junto con el estrés y la depresión, debido a que desencadenan variados fenómenos. Tal como puede apreciarse en la figura 2, estos son:

- Reducción de los niveles de BDNF.
- Aumento de la neurotoxicidad glutamatergica (vía receptores NMDA y no NMDA).
- Reducción de la capacidad energética celular. El BDNF aumenta la supervivencia celular por activación, vía su receptor TK, de dos rutas diferentes:
 - El camino de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3-K) y Akt que inhibe a la glucógeno sintasa quinasa-3β [GSK-3β].

- El camino de Ras/MAPK que activa CREB e induce Bcl-2.

Por otra parte, la mencionada proteína Bcl-2, atenúa la muerte celular por varios mecanismos:

- Reduce la liberación de Ca^{2+} .
- Disminuye la liberación mitocondrial del citocromo c (con lo que reduce, a su vez, la neurotoxicidad por especies reactivas del oxígeno o RLO y la activación de las caspasas).
- Secuestra los precursores de las caspasas, las procaspasas (las caspasas son enzimas inductoras de muerte celular pues promueven el clivaje masivo de las proteínas).
- Finalmente, aumenta la captación mitocondrial del Ca^{2+} (con lo que baja su concentración en el citoplasma).

La intervención farmacológica en este esquema puede acelerar o prevenir este proceso (Figura 2), por ejemplo:

- *La exposición crónica a GC* induce la expresión de la proteína atánogena BAG-1 que al bloquear la actividad de Bcl-2 incrementa la vulnerabilidad neuronal.
- *La administración crónica de antidepresivos (ATD)* aumenta la expresión de BDNF y aumenta la expresión de su receptor, TrkB.
- *El ácido valproico o sus sales (valproatos)* activan el camino de la ERK/MAPK provocando efectos neurotróficos y crecimiento neurítico. *El Litio* inhibe la GSK-3β, mientras que ambos generan *up regulation* de la proteína Bcl-2, induciendo un efecto citoprotector marcado.

TABLA 1

Receptores para corticoides en el tejido nervioso de roedores y humanos

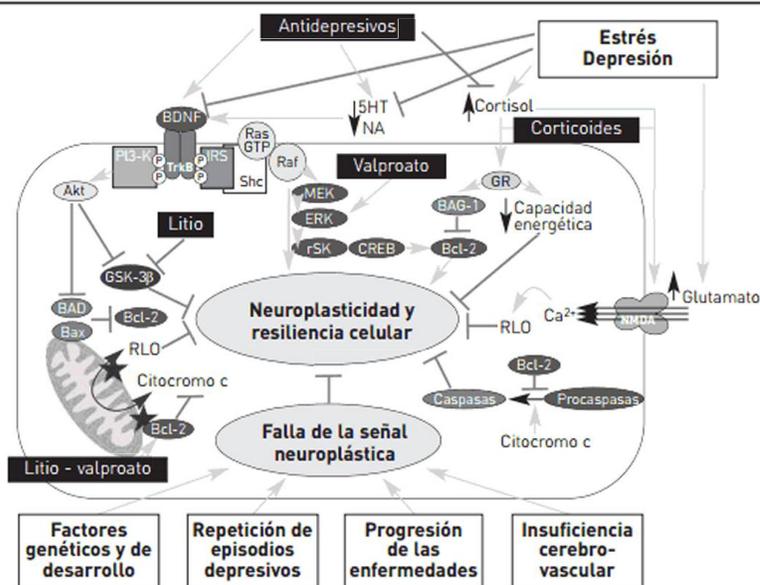
	Para glucocorticoides (GR)	Para mineralocorticoides (MR)
Ubicación	Ampliamente distribuido (glial y neuronal)	Estructuras límbicas (neuronal)
Afinidad por corticosterona	Baja (Kd = 2,5 - 5 nM)	Alta (Kd = 0,5 nM)
Ocupación	Durante el estrés	Crónica [80%] por corticosterona basal
Agonistas	Dexametasona y RU 28362	Aldosterona (Kd = 1,5 - 2 nM)
Antagonistas	RU 38486	Espironolactona

El papel del hipocampo en la memoria espacial

En aves hay un aumento del volumen hipocampal en períodos estacionales en que la navegación y la memoria espacial son más utilizadas. En humanos hay diferencias estructurales entre grupos de individuos con habilidades diferentes [músicos comparados con no músicos]. No se sabe si los cambios están predeterminados (sólo los que lo poseen devienen músicos) o si los cambios plásticos son respuestas a la

estimulación ambiental o ambiente enriquecido, en este caso la ejecución musical. Maguire y colaboradores en estudios de RMN encontraron que en 16 conductores de taxi londinenses comparados con controles no conductores, los hipocampus dorsales de ambos lados eran más grandes, mientras que los hipocampus ventrales lo eran en los controles. Los cambios se correlacionaron significativamente con la duración del entrenamiento y la experiencia.

FIGURA 2



Mecanismos moleculares fisiopatológicos y farmacológicos que favorecen o disminuyen la neuroplasticidad y la resiliencia celular en el SNC, con especial enfoque en los trastornos afectivos. Las situaciones patológicas están destacadas por recuadros blancos, mientras que los fármacos están señalados por recuadros negros. Las puntas de flecha indican mecanismos estimulantes, mientras que las puntas en T señalan fenómenos inhibitorios. En general, las señales apoptóticas son inhibitorias de la neuroplasticidad; por ello, el papel protector principal lo cumple Bcl-2 que frena varios de los mecanismos apoptóticos. Bcl-2 detiene el efecto deletéreo que ejerce el citocromo c al escapar tras el daño mitocondrial (estrella) recordar que el citocromo c activa a las enzimas apoptóticas caspasas, ya que se une y estabiliza al propio citocromo c y a las procaspasas. Bcl-2 forma parte de una familia de proteínas que incluye también componentes proapoptóticos (BAD y Bax) inhibibles por la vía PI3-K/Akt. Otro elemento protector es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que a través de su receptor TrkB activa la vía inhibitoria mencionada, PI3-K/Akt, y la vía Ras/MAPK/CREB inductora de Bcl-2. Los glucocorticoides, a través de su receptor GR, reducen la resiliencia pues potencian la excitotoxicidad glutamatérgica mediada por Ca²⁺ y especies reactivas de O₂ (RLO), menoscaban la capacidad energética celular, e inducen a BAG-1, proteína atánatogena que inhibe a Bcl-2. Por el contrario, los antidepresivos, el Litio y el valproato incrementan la neuroplasticidad y la resiliencia. Los primeros aumentan el efecto del BDNF, mientras que el Litio y el valproato *up-regulan* a Bcl-2. Además, el Litio inhibe la glucógeno sintasa quinasa 3β [GSK-3β] otro elemento antiresiliencia y el valproato favorece la vía Ras/MAPK/CREB (Modificado de Manji y cols., 2001).

La neurogénesis adulta y la neuroplasticidad

Habiendo transcurrido más de 100 años de la "doctrina neuronal" formulada por Santiago Ramón y Cajal, el postulado de que las neuronas son elementos celulares postmitóticos que no se renuevan ha sufrido un cambio fundamental al descubrirse que se añaden nuevas neuronas al cerebro de los mamíferos adultos y también en el ser humano. Ya en 1961, Smart demuestra la incorporación de 3H-timidina (una base nucleotídica que, administrada en pulso, marca radiactivamente las células hijas), por células subependimarias en ratas de tres días de vida. Altman entre 1962 y 1967 obtiene evidencias por radioautografía de la incorporación de 3H-timidina en ratas jóvenes y adultas (neocórtex, bulbo olfatorio y giro dentado).

Si bien sus publicaciones fueron presentadas en revistas científicas de gran prestigio, se cuestionó que no se distinguían claramente las neuronas de la glía.

Evidencias de Kaplan en 1984 ya hablan de características neuronales de las células de neoformación empleando técnicas de microscopía electrónica. Rakic, desde 1984, cuestiona sobre bases morfológicas y especulaciones teóricas sesgadas todas las evidencias de neurogénesis adulta. Sin embargo, la confirma en 1999 en el giro dentado de los primates. Nottebohm demostró neurogénesis en pájaros y su relación con el aprendizaje y el mantenimiento del canto bajo influencias estacionales y hormonales. Estudia la neurogénesis en relación con el sexo, la maduración sexual, los niveles de testosterona y las especies animales.

En la década de 1990 dos procedimientos llevaron al gran desarrollo actual del tema: por un lado, la incorporación de bromodeoxiuridina [BrdU], una técnica inmunocitoquímica que no requiere autorradiografía, y

por el otro, el uso de marcadores de tipos celulares específicos. Las neuronas son marcadas con enolasa neuronal específica, MAP-2, TuJ1 (una beta-tubulina de clase 3) y NeuN (un marcador de núcleos neuronales). La glía es marcada con CNP (una fosfodiesterasa), GFAP (proteína glial fibrilar ácida) y S100 β (una proteína fijadora de Ca²⁺). Con estas técnicas se demostró la neurogénesis adulta en roedores, primates y en seres humanos (Erickson y cols., 1998).

También se demostró neurogénesis a partir de células gliales (Noctor y cols., 2001). La demostración se realizó transfecando neocortezas *in utero* en ratones, a los 15-16 días de gestación, con GFP (una proteína glial) usando un retrovirus como *carrier*. A las 24 h de la transfección se identificaron células que expresan GFP con morfología de glía radial, 48 h más tarde se observaron pequeños clones (1 a 4 células hijas) GFP positivos adosados a las células progenitoras. Tanto por procedimientos inmunocitoquímicos como por electrofisiología se identificaron las células hijas como neuronas y se confirmó que derivaban de células de glía radial. Estas familias de células gliales madres y sus progenies neuronales se reproducen en la superficie de los ventrículos (zona subventricular) y las células de la glía radial ayudan a las neuronas a migrar hacia la corteza donde la "familia" termina funcionando en conjunto.

Neurogénesis hipocampal y tratamientos antidepresivos

Malberg y cols. (2000) y Jacobs y cols. (2000) vincularon la neurogénesis con el mecanismo de acción de los ATD.

Utilizan dos paradigmas experimentales:

A. **Proliferación y diferenciación:** se administra ATD por 1 a 28 días, 4 días después de la última dosis se administra un pulso de BrdU y se sacrifican los animales a las

24 h para el análisis de las células y su marca.

B. Supervivencia: se administra el pulso de BrdU antes del ATD (14 días) y se sacrifican los animales 14 días después de la última dosis del ATD.

Se emplearon ATD químicos como la fluoxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT), la reboxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de NA) y la tranilcipromina (un inhibidor no selectivo de la MAO) y, por otra parte, *shock* electroconvulsivo (ECS). Los ATD incrementaron la tasa basal de neurogénesis entre un 20 y un 40 % (4.100 células BrdU positivas por giro dentado en los controles, 5.500 con tranilcipromina y 5.000 con reboxetina). La fluoxetina también incrementó la tasa de proliferación (de 4.900 células BrdU positivas en el control a 6.500 luego de 14 a 28 días de tratamiento). Los tratamientos agudos (1 y 5 días) no dieron resultados significativos. La tianeptina, un ATD atípico que incrementa la captación de 5-HT por estructuras cerebrales que participan en la regulación del eje HPA, es capaz de revertir la *down regulation* en la tasa de neurogénesis en el giro dentado de ratas sometidas a estrés por restricción. En cuanto a la supervivencia de las células neoformadas, medida 14 días luego del tratamiento ATD fue mayor con ECS pero también se incrementó significativamente con fluoxetina. El incremento es el resultado de la *up regulation* de la proliferación celular por los tratamientos antidepresivos. La mayoría (75 %) de las células BrdU positivas supervivientes expresan un marcador neuronal. Sólo un 13 % de las células expresan un marcador glial (GFAP). Las restantes células (12 %) no fueron teñidas con ninguno de los 2 marcadores por lo que se especula que pueden representar otro fenotipo celular o células quiescentes indiferenciadas. El cociente de

neuronas y glía marcadas es similar al que se encuentra en los animales controles no tratados con ATD, por lo que se postula que los ATD aumentan la proliferación pero no la supervivencia de las células del hipocampo por lo que el resultado es un incremento neto en el número de neuronas producidas o neurogénesis en los animales tratados con ATD, comparado con los controles tratados con el vehículo.

En cuanto a la farmacología conocida hasta el momento se sabe que en el estímulo de la neurogénesis está involucrado el receptor 5HT_{1A} a la serotonina (no el 5HT₂), que el bloqueo del receptor D₂ con haloperidol no modifica la tasa de neurogénesis y que la morfina y los opiáceos disminuyen la tasa de proliferación de nuevas neuronas en el cerebro.

Neurogénesis en el giro dentado y el *clearance* de memorias en el hipocampo

Feng y colaboradores estudiaron *in vivo* la función de la presenilina 1 (PS1) con una delección selectiva del gen PS1 en neuronas excitatorias del cerebro anterior del ratón adulto con lo que se altera el clivaje de la proteína precursora de amiloide (APP) por la γ -secretasa con lo que se incrementa la producción de A β -42, componente primario de las placas de amiloide, tanto en las formas familiares como esporádicas de enfermedad de Alzheimer. Las presenilinas funcionan como componentes de los sitios activos de las γ -secretasas y serían *targets* potenciales para el desarrollo de terapias inhibitorias de proteasa en la enfermedad de Alzheimer.

Los animales sometidos a *knock out* genético de PS1 en el telediencefalo (FB-KO) instalado desde la cuarta semana de la vida, presentan pérdidas específicas de neuronas en el giro dentado, el hipocampo, la amígdala y la corteza. Los animales FB-

KO no se distinguen de sus compañeros normales de camada en numerosos ensayos fisiológicos y conductuales, por ejemplo, en tests neurofisiológicos, en la transmisión sináptica basal ni en la plasticidad de pulsos apareados ni en la producción de LTP tanto en el giro dentado como en CA1 del hipocampo. Tampoco se encontraron diferencias en pruebas conductuales como el reconocimiento de objetos nuevos, el condicionamiento por claves de miedo (*fear cue*) y el condicionamiento contextual al miedo (*contextual fear*). Como era dable esperar, se perdió la expresión de PS1 en telediencéfalo con aumento de fragmentos C-terminales de APP y disminución de proteína amiloide, sin groseras diferencias morfológicas o histológicas.

Estudiando neurogénesis con BrdU se encuentran poco número de neuronas neoformadas en el giro dentado de ambos grupos (normal y FB-KO). Sometiendo los animales a un ambiente enriquecido por 2 semanas se encuentra aumento importante de la neurogénesis en el giro dentado de ambos grupos pero los FB-KO poseían un número significativamente menor de neuronas recién nacidas que los ratones controles, con lo cual se demuestra la deficiente neurogénesis por enriquecimiento en los animales FB-KO.

Hangler y colaboradores (2000) demostraron que la pérdida de PS1 resulta en una diferenciación prematura de las células progenitoras neurales por lo que su depleción resulta en una menor población neuronal. Shors y colaboradores (2001) sugirieron que la neurogénesis desempeña un papel en el aprendizaje adulto por lo que Feng y colaboradores decidieron probar aprendizaje y *performance* de memoria en animales FB-KO. En pruebas de **enriquecimiento pre-entrenamiento** los animales FB-KO mostraron un aumento significativo en

pruebas de memoria condicionada por contexto o miedo comparado con ratones controles y ninguna diferencia en pruebas de reconocimiento de objetos nuevos. Las pruebas de **enriquecimiento postentrenamiento** tenían como objetivo testear si este procedimiento podía influenciar la memoria del condicionamiento por miedo; para ello diseñaron un paradigma experimental:

entrenamiento → enriquecimiento → retención, en el cual los ratones FB-KO y *naives* fueron condicionados el día 1 y luego separados en 2 grupos. Uno (grupo control) fue reintegrado a sus jaulas hasta la prueba de retención luego de 2 semanas. El otro fue sometido a enriquecimiento por 2 semanas hasta la prueba de retención (grupo enriquecido). En el condicionamiento por clave, los resultados de la prueba fueron indistinguibles en los 2 grupos.

Pero en el condicionamiento contextual en una clave aversiva (miedo) los animales FB-KO mostraron mayores respuestas de *freezing* que los ratones controles, indicando que existía un **aumento significativo de la memoria al contexto aversivo**.

Los autores sugieren un papel completamente nuevo para la neurogénesis adulta en el giro dentado a saber: la neurogénesis puede representar un mecanismo para clarificar viejas trazas de memoria del hipocampo después de que estas memorias fueron transferidas y consolidadas en la corteza, permitiendo que el hipocampo esté disponible para procesar nuevas memorias. Este proceso de transición en los roedores es de tres semanas lo que coincide con la tasa de recambio (3 semanas) de las neuronas generadas en el giro dentado del adulto. De esta manera, se previene o evita una sobrecarga en el hipocampo y se deja lugar para un nuevo *round* de adquisición y procesamiento de memorias.

¿Cuál sería la ventaja de la neurogénesis

en el giro dentado para clarificar las memorias del hipocampo?: el giro dentado es la primera estación de ingreso a los circuitos trisinápticos del hipocampo. Las neuronas generadas en el giro dentado adulto se insertan entre las capas granulares y extienden sus axones hacia CA3, aun durante la maduración, generando rápidamente sinapsis mucho antes de completar su maduración. Una célula granular contacta unas doce células piramidales CA3 y, a su vez, cada una de estas CA3 contacta unas 40-60 células CA3 vecinas y 20-30 células inhibitorias. Por consiguiente, el efecto amplificador de la desestabilización se extiende al hipocampo entero. El giro dentado posee la más robusta y continua neurogénesis del cerebro en su totalidad. La deficiente neurogénesis mediada por presenilinas puede, claramente, generar déficits de memoria en el cerebro. Por su parte, una incontrolada adición y diferenciación de nuevas neuronas en circuitos existentes vía trasplante de *item cells* podría, más bien, trastornar y **no mejorar** la función del SNC en pacientes. En lo que respecta al ser humano se sabe que la consolidación de memorias por el hipocampo, en particular las de contenido afectivo, pueden establecerse en largos períodos de tiempo y durar meses y aun años.

En caso de comprobarse una neurogénesis deficiente en los estados depresivos, con clarificación disminuida de las memorias afectivas se podría explicar la característica "rumiación" de los episodios con contenido afectivo aversivo o "humillante" que es característico de la psicología de estos pacientes, por lo que no pueden incorporar nuevos engramas de memoria afectiva que le permitirían superar esa situación de trauma crónico y de la que no pueden salir. El tratamiento psicofarmacológico adecuadamente complementado con

procedimientos psicoterápicos a través del incremento de la neurogénesis permitiría superar esta situación, conformando la neurogénesis por ATD un mecanismo de neuroplasticidad como base de su efecto clínico.

El papel del ejercicio como conducta que incrementa la salud neuronal y la plasticidad

Recientes estudios, que utilizaron modelos animales, permiten comprender las bases neurobiológicas de los beneficios generados por el ejercicio, el cual estimula la neurogénesis, incrementa los niveles de BDNF y otros factores de crecimiento, aumenta la resistencia a daños cerebrales y mejora el aprendizaje y la *performance* mental. Otros estudios en pacientes utilizan el ejercicio y la actividad física como complemento de los tratamientos antidepresivos con psicofármacos y los resultados preliminares alientan la utilización de este recurso en el sentido de mejorar por medios simples la salud neuronal y la promoción de la plasticidad cerebral. Las características del BDNF que lo hacen candidato natural para mediar los beneficios del ejercicio sobre la salud cerebral son:

A) El BDNF es transportado en forma retrógrada y anterógrada a sinapsis donde potencia la transmisión sináptica, participa en la transcripción génica, modifica la morfología sináptica e incrementa la resiliencia neuronal. Tanto el mRNA como los niveles de la proteína BDNF se incrementan de una manera dependiente de actividad.

B) El BDNF liberado se fija a sus receptores TrkB:

- Presinápticamente, modificando la liberación del neurotransmisor, y

- Postsinápticamente, modificando la sensibilidad postsináptica por incremento de la sensibilidad del receptor NMDA.

El efecto del ejercicio sobre la expresión

del mRNA para BDNF en el giro dentado de la rata, en el *hilus*, y en las regiones CA1 y CA3 y la corteza cerebral es mayor en las ratas luego de 7 días de ejercicio voluntario (*wheel-running*) que en los animales sedentarios. Los niveles de proteína BDNF se correlacionan con la distancia recorrida por el animal durante la noche (promedio de catorce días) y así, con distancias de 2 a 4 km por noche los niveles de BDNF fueron de 300 pg/mL, mientras que aquellos animales que recorrieron de 1 a 2 km tuvieron de 100 a 180 pg/mL.

En las mujeres los beneficios del ejercicio parecen depender de la presencia de estrógenos. Luego de dos meses de privación estrogénica en la rata, el ejercicio no logró incrementar el contenido en BDNF del hipocampo.

Por el contrario, cuando el ejercicio se combinó con tratamiento de reemplazo estrogénico a largo plazo los niveles de la proteína BDNF mostraron un mayor incremento que en respuesta al reemplazo estrogénico sólo. De ello se deduce que la

presencia de estrógenos en la mujer puede ser permisiva para la disponibilidad de BDNF inducida por el ejercicio físico. Además, los estrógenos reestablecen la actividad física a niveles normales en los animales.

El estrés y los corticosteroides disminuyen la disponibilidad de BDNF en el hipocampo y este efecto es contrarrestado en los animales por el ejercicio voluntario. También el IGF-1 un factor de crecimiento estructuralmente relacionado con la insulina es un potente factor de supervivencia para las neuronas y la glía, participa en el crecimiento y, diferenciación neuronal en el cerebro y su ingreso al SNC a través de la barrera hematoencefálica es incrementado por el ejercicio, al igual que el FGF.

En conclusión, **la conducta de ejercicio activa cascadas moleculares y celulares que promueven y mantienen la plasticidad del cerebro vía BDNF, la neurogénesis, el aumento de la vascularización cerebral, los cambios funcionales en la estructura neuronal y la resistencia neuronal a los daños.**

Bibliografía

- Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS, Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993 56: 37.
- Cotman CW, et al. Exercise: a behavioural intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002 25: 295-301.
- Damasio AR. Toward a neurobiology of emotion and feeling: operational concepts and hypotheses. *The Neuroscientist* 1995 1: 19-25.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997 54: 597-606.
- Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural Plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999 46: 1181-1191.
- Eisch AJ, Barrot M, Schach CA, Self DW, Nestler EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 97: 7579-7584.

Eriksson P, Perfilova E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998 4: 1313-1317.

Feng R, et al. Deficient neurogenesis in forebrain-specific presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron* 2001 32: 911-926.

Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* (1999a) 2: 260-265.

Gould E, Reeves AJ, Graziano MAS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* (1999b) 286: 548.

Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 95: 3168-3171.

Haddjeri N, Blier P, deMontigny C. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors. *J Neurosci* 1998 18: 10150-10156.

Jacobs B, Tanapat P, Reeves A, Gould E. Serotonin stimulates the production of new hippocampal granule neurons via the 5-HT_{1A} receptor in the adult rat. *Soc Neurosci Abstr* 1998 23: 1992.

Jacobs BL, Praag H and Gage F. Adult Brain neurogenesis and psychiatry: A novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000 5: 262-269.

Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997 386: 493-495

Malberg J, Eisch A, Nestler E and Duman R. Chronic Antidepressant Treatment Increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 2000 20: 9104-9110.

Manji H, Drevets W and Charney D. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001 7: 541-547.

Nestler E, et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002 34: 13-25.

Sapolsky R. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996 273: 749-750.

Sheline Y, Wany P, Gado M, Csemansky J, Vannier M. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 93: 3908-3913.

Tanapat P, Galea LA, Gould E. Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. *Int J Dev Neurosci* 1998 16: 235-239.

van Praag H, Cristie B, Sejnowski T, Gage F. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 96: 13427-13431.

van Praag H, Kempermann G, Gage F. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999 2: 266-270.

Wittenberg G and Tsien J. An emerging molecular and cellular framework for memory processing by the hippocampus. *Trends Neurosci* 2002 25: 501-505.

Hipótesis de redes en la depresión*

Luis María Zieher

Resumen

Los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, el estrés y la depresión, poseen características especiales en su fisiopatología, en tanto resultan de cambios plásticos generados en el Sistema Nervioso Central por su interacción con el cuerpo y el entorno. El procesamiento emocional es clave en esta interacción. Por ello, las emociones generan **cambios alostáticos** que conducen, en situaciones normales, a modificar los procesos homeostáticos vinculados al procesamiento de esas emociones (llamadas por Craig, **emociones homeostáticas**). Cuando el proceso adaptativo y su elaboración psicológica no encuentran salida, debido a la incapacidad del individuo para afrontar la carga alostática se produce el estrés y, a largo plazo, emerge la depresión. Por lo tanto, la depresión debe entenderse como un padecimiento que involucra la mayor parte de las funciones del cerebro (emocional, cognitiva y motora) y en sus dos salidas, la mente y el cuerpo. En este artículo se realizará una revisión de los tres principales niveles de acción involucrados en la fisiopatología de la depresión: el nivel molecular, el procesamiento sistémico y el procesamiento por redes neurales.

Las drogas antidepressivas tienden a corregir los cambios funcionales y sus correlatos estructurales, remodelando los circuitos afectados y adaptándolos al proceso de recuperación en un modo **dependiente de actividad**. Por lo tanto, los psicofármacos han permitido no sólo aliviar la carga de sufrimiento personal, sino también mejorar el *rapport* social del enfermo, con la subsiguiente retroalimentación que mejora el procesamiento en redes dependiente de actividad.

Introducción

Los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, el estrés y la depresión, poseen características especiales en su fisiopatología, en tanto resultan de cambios plásticos generados en el Sistema Nervioso Central (SNC) por su interacción con el cuerpo y el entorno.

Como parte de las conductas adaptativas, emergen, pues, de la interacción bidirec-

cional entre el SNC, el cuerpo y el entorno. El procesamiento emocional es clave en esta interacción, ya que permite al individuo sentir, reconocer la valencia e internalizar las situaciones benéficas o deletéreas (que pueden generarle daño o beneficio) provenientes de un entorno esencialmente cambiante. Por ello, las emociones generan cambios **alostáticos** (1) que conducen, en situaciones normales, a modificar

*Publicado en la revista *Psicofarmacología* 35, de diciembre de 2005.

los procesos homeostáticos vinculados al procesamiento de esas emociones, que son llamadas por Craig [2] **emociones homeostáticas**, como el dolor, la alimentación, la ingesta líquida, la temperatura, el sexo, las conductas maternantes, etcétera.

Cuando el proceso adaptativo y su elaboración psicológica no encuentran salida, esto es, el individuo es incapaz de afrontar la carga alostática (*uncoping*) se produce el estrés y, a largo plazo, emerge la depresión como la incapacidad de un sistema de adaptarse, generándose una nueva plasticidad que inhibe la acción con sus conductas relacionadas [3].

Por ello, la depresión debe entenderse como un padecimiento que involucra la mayor parte de las funciones del cerebro (emocional, cognitiva y motora) y en sus dos salidas, la mente y el cuerpo.

Las drogas antidepressivas tienden a corregir, en un proceso que requiere de un período de latencia largo, los cambios funcionales y sus correlatos estructurales, involucrando la neurogénesis, la neuritogénesis y el incremento de la conectividad

sináptica, remodelando los circuitos afectados y adaptándolos al proceso de recuperación en un modo **dependiente de actividad**. Este es el sustrato del concepto de la **hipótesis de redes** en la depresión, del que extraemos y ampliamos muchos de los conceptos publicados en dicho artículo de opinión [4].

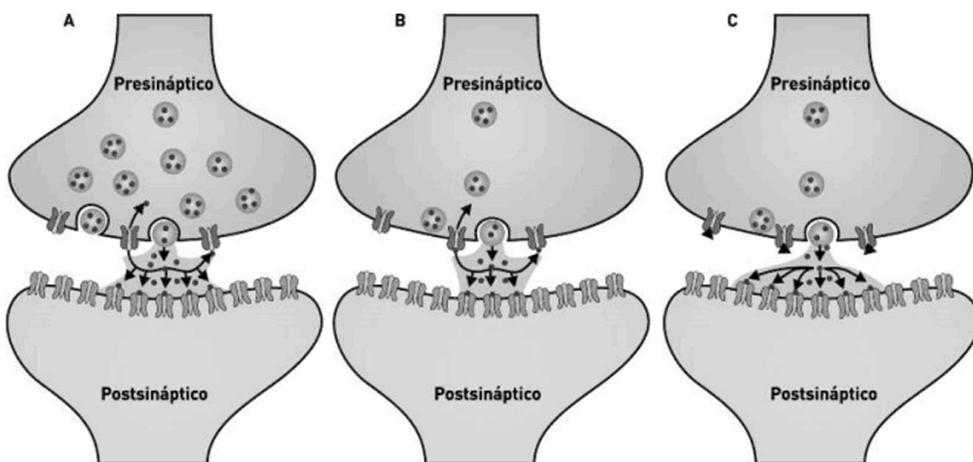
Los tres principales niveles de acción [5] fueron sucesivamente involucrados en la fisiopatología de la depresión, el nivel molecular con la hipótesis aminérgica, el procesamiento en sistemas de señalización intracelulares en las hipótesis químicas o moleculares de la depresión [6] y el procesamiento de la información por las redes neurales en la moderna hipótesis de redes.

Hipótesis aminérgica de la depresión

“Los trastornos del estado de ánimo son causados por una deficiencia en los niveles de serotonina o noradrenalina en los sitios receptores a estas aminas que median sus acciones y efectos” [4].

En la figura 1 se esquematiza el funcionamiento de una terminal aminérgica. En

FIGURA 1



Modificado de Castrén E. Is mood chemistry? Nat Rev Neurosci 2005;6(3):241-6.

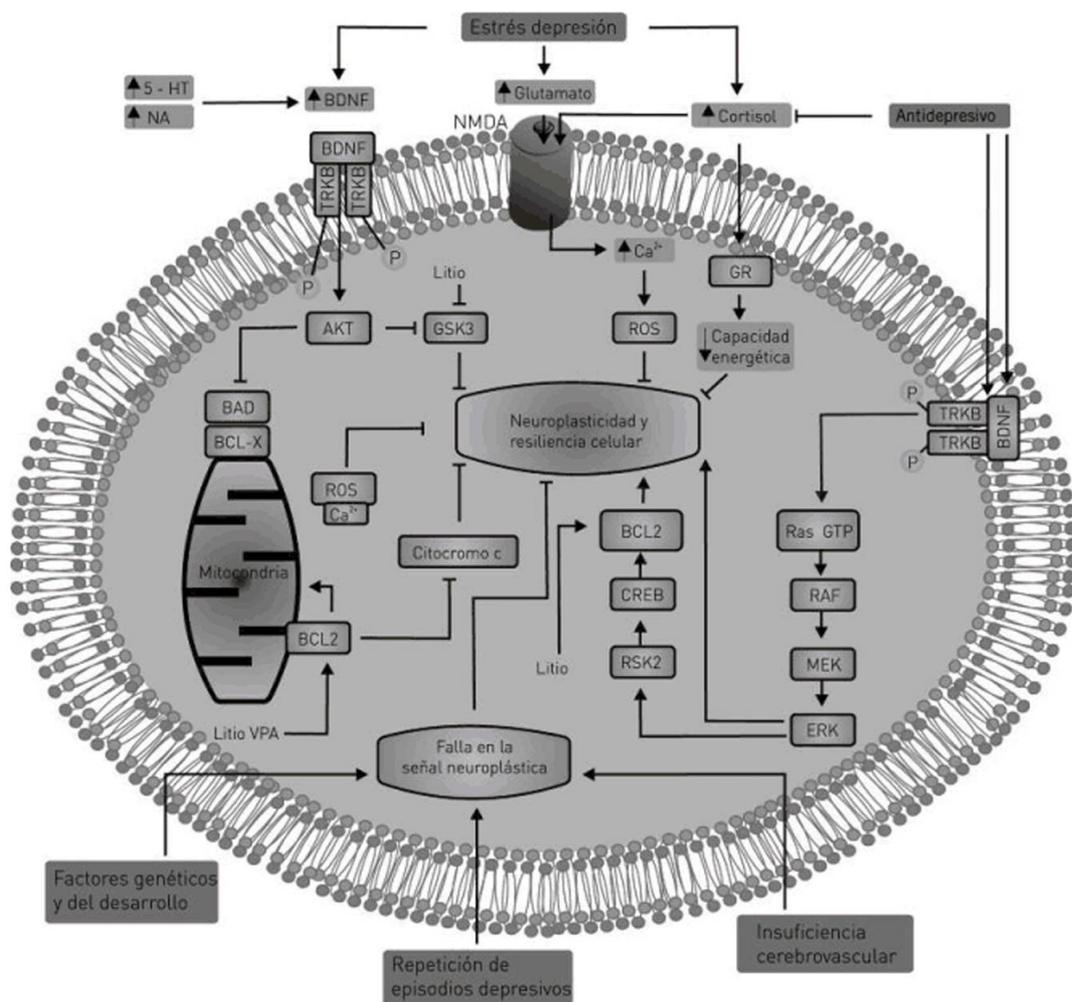
condiciones normales (Figura 1a) los neurotransmisores (NT) son liberados, luego fijados a los sitios receptores de la neurona postsináptica para concluir el proceso con la recaptación del NT, su eventual metabolismo o su difusión fuera del espacio sináptico. En la depresión (Figura 1b) una liberación disminuida de NT lleva a una baja concentración del mismo en la biofase, lo que genera el estado de ánimo depresivo.

Luego del tratamiento con inhibidores de la recaptación neuronal (Figura 1c) se incrementa la concentración del NT, con lo que se recupera el estado afectivo.

Hipótesis químicas (moleculares) de la depresión

Estas hipótesis presumen que los estados depresivos del ánimo son producidos por cambios a largo término en la producción o la actividad de moléculas en el cere-

FIGURA 2



Modificado de Castrén E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005;6(3):241-6.

bro y que los antidepresivos se contraponen a estos cambios moleculares (6).

Sobre esta base se buscan (vía técnicas de ADN *microarrays*) genes *up* o *down*-regulados en la depresión o por tratamientos antidepresivos, que codifican moléculas que puedan ser usadas como blancos (*targets*) para el desarrollo de nuevas drogas antidepresivas.

En la figura 2 se esquematizan algunas de las complejas vías involucradas en los procesos de resiliencia celular y neuroplasticidad, su relación con la depresión y los sitios de acción de los antidepresivos.

Así, los factores neurotróficos (*BDNF* o *Brain Derived Neurotrophic Factor*) inducen, vía CREB, la síntesis de la proteína antiapoptótica Bcl-2 (que se incrementa con la administración de Litio); a su vez, estos factores neurotróficos son producto de la señalización por aminas, en particular la serotonina (5-HT), y tienden a neutralizar los eventos dañinos generados en la vía Akt (BAD y BclX), disminuyendo la producción de radicales libres del oxígeno (ROS) generados vía citocromo C y otros mecanismos. El receptor a glucocorticoides (GR) activado en exceso y por períodos prolongados en la respuesta al estrés disminuye la capacidad energética celular vía proteínas BAG. El Litio favorece la neuroplasticidad al inhibir la enzima GSK3, constitutivamente activada. Los receptores glutamatérgicos NMDA inducen daño celular a través del incremento de Ca^{2+} (excitotoxicidad).

Finalmente, en la parte inferior de la figura 2, se señalan los factores extracelulares, tanto provenientes del cuerpo como del entorno, que llevan a la falla de la señal neuroplástica, factores genéticos y del neurodesarrollo, como la programación temprana del eje HPA, la repetición de los episodios depresivos, la progresión de las

enfermedades generales (por ejemplo, diabetes, cáncer, entre otras) y la insuficiencia vascular en el cerebro.

Hipótesis de redes (*network hypothesis*) (4)

Esta nueva hipótesis propone que los problemas de comunicación intercelular dependientes de actividad deben subyacer a la depresión y que los antidepresivos actúan al mejorar el procesamiento de la información en las redes neuronales afectadas.

Esta hipótesis se basa en un concepto (derivado de la teoría de niveles) según el cual el papel principal del SNC no es manipular compuestos químicos, sino almacenar y procesar información.

Dice Carlsson (Conferencia Nobel 2000): "Debe ser reconocido que el cerebro no es una fábrica química, sino una **extremadamente compleja máquina de supervivencia**" (7).

Si bien los neurotransmisores son cruciales para transferir información entre neuronas, la información en el cerebro no se almacena en forma química, sino que es el resultado de complejas interacciones de las neuronas que conforman las redes neuronales.

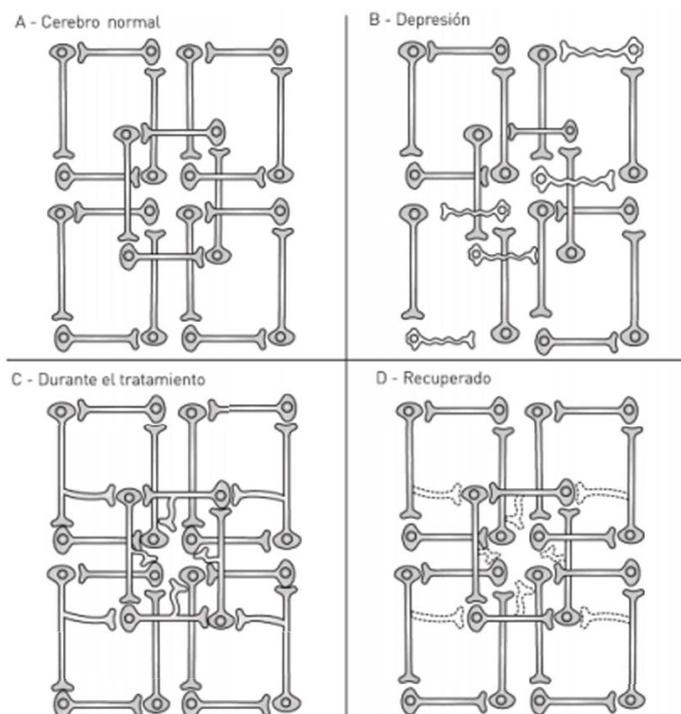
Estas redes se desarrollan a través de interacciones con el entorno y la estructura neuronal (y sus neurotransmisores) son constantemente redefinidos por procesos de **plasticidad sináptica dependiente de actividad** para procesar y almacenar de manera óptima la información relevante.

En la figura 3a se esquematizan las redes de un cerebro normal, donde la información es procesada por redes neurales parcialmente superpuestas. En la figura 3b, la depresión afecta neuronas o sus proyecciones dendríticas y axonales, por lo que el sistema no funciona adecuadamente. El aumento de la conectividad en las redes neuronales, producido por los antidepresivos al inicio del tratamiento, incrementa los

contactos sinápticos, reparando la estructura y gatillando el efecto inicial (figura 3c). En la figura 3d, la "poda" de sinapsis depen-

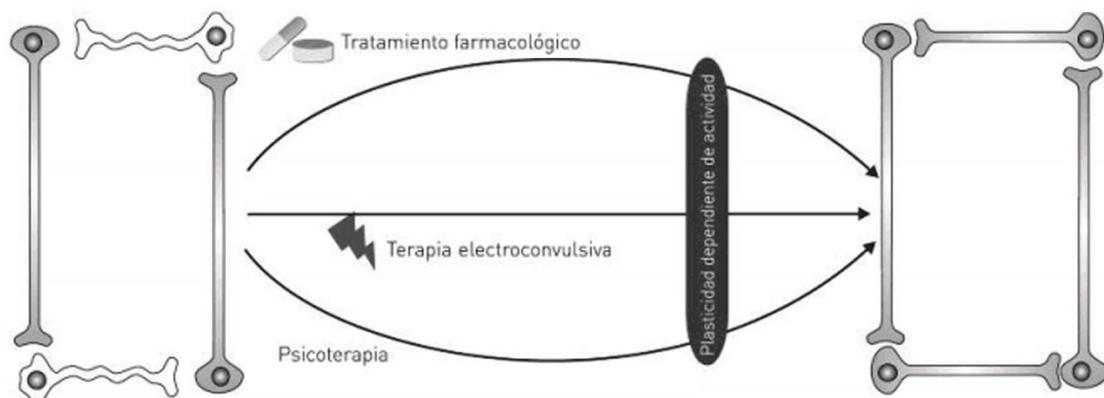
diente de actividad, elimina y estabiliza sólo las sinapsis activas en las redes involucradas en el procesamiento central, por lo que

FIGURA 3



Modificado de Castrén E. Is mood chemistry? Nat Rev Neurosci 2005;6(3):241-6.

FIGURA 4



Modificado de Castrén E. Is mood chemistry? Nat Rev Neurosci 2005;6(3):241-6.

mejora el cociente señal/ruido. Los procedimientos psicoterápicos y la intervención psicosocial coadyuvan de manera importante en el proceso de recuperación.

En la figura 4 se esquematiza una aproximación combinada para el tratamiento de la depresión basada en la hipótesis de redes. Las drogas antidepressivas, la terapia electroconvulsiva (TEC) y la psicoterapia pueden, todas, inducir plasticidad dependiente de actividad, lo que lleva gradualmente a la recuperación de la conectividad en las redes neuronales afectadas.

Los trastornos del SNC, incluyendo la depresión y la psicosis, deben representar disturbios en el procesamiento de las informaciones dependientes de actividad por parte del cerebro y no disturbios en el balance químico de las moléculas de señalización, como erróneamente interpretan ciertas escuelas psiquiátricas (biológicas). Téngase en cuenta que las hipótesis químicas y de redes de procesamiento no son mutuamente excluyentes, sino **complementarias**. Dado que la síntesis y la liberación de las moléculas de señalización son reguladas por la actividad neuronal, los cambios de actividad de las redes neuronales producen cambios *on line* (rápidos) y a largo plazo de estas moléculas señalizadoras.

Si bien el efecto inicial de los antidepressivos es obviamente químico (y, en general, dirigido al metabolismo de las monoaminas o la regulación de su liberación), los cambios adaptativos subsiguientes están directamente ligados con la estructura y la conformación dinámicas de las redes de procesamiento.

Por ello, el efecto plástico es consecuencia del procesamiento de información alterado más que su causa, por lo que los antidepressivos inician o gatillan un proceso de "auto-reparación" donde la plasticidad en redes neuronales y la NT química cooperan

indivisiblemente para, gradualmente, elevar el tono humoral.

Pero las conductas adaptativas vinculadas a la supervivencia no pueden quedar restringidas a un enfoque primario en el SNC, sino que deben, necesariamente, involucrar las interacciones entre:

- el SNC
- el cuerpo
- el entorno

que son sistemas dinámicos (respuestas no lineales) altamente estructurados, ricos y complicados, acoplados el uno con el otro en un claro sentido bidireccional.

El procesamiento central de las emociones (8) y la lectura que el cerebro hace de ellas (sentimientos), como parte del proceso de la conciencia reflexiva, genera las respuestas neuroplásticas y sus correlatos químicos (neurotransmisores, moduladores, citoquinas, hormonas, neurotrofinas y sus respectivos receptores).

Ellos vehiculizan la respuesta conductual acoplada a los fenómenos rápidos y lentos (plásticos) del procesamiento en redes, que incluyen la formación de contactos sinápticos, la neoformación neuronal (en giro dentado) y la neuritogénesis con aumento del neuropilo y de las redes de procesamiento (e incremento del volumen de sustancia gris).

Evidencias para la hipótesis de redes

Las monoaminas y, en particular, la serotonina, desempeñan un papel significativo en el desarrollo cerebral, ya que:

- En primer lugar, el *knock out* (KO) génico del receptor 5HT_{1A} produce conductas de ansiedad sólo cuando el receptor falta en el desarrollo temprano. Su ausencia en el adulto no tiene efecto.
- En segundo lugar, las mutaciones del gen de la enzima MAO A producen mayores alteraciones conductuales en hombres y ratones:
 - disturbios en el establecimiento de los

circuitos tálamo-corticales y en los módulos corticales,

- similares efectos ocurren cuando se administran antidepresivos e IMAO en períodos tempranos del desarrollo.

- Finalmente, los tratamientos antidepresivos tempranos pueden producir trastornos conductuales permanentes en animales adultos.

La plasticidad de la conectividad neural del cerebro es mayor y más extensa durante "períodos críticos" del desarrollo posnatal que en los períodos adultos. Las estructuras funcionales que se forman durante esos "períodos críticos" permanecen relativamente estables en el adulto, en buena medida a través de cambios epigenéticos en la estructura de la cromatina, que modifican de manera perdurable la expresión de genes cuyos productos (proteínas) son fundamentales en el procesamiento de la emoción, la ansiedad y el estrés, como es el caso del receptor a glucocorticoides (9).

Tanto las manipulaciones ambientales como los efectos de la serotonina y los antidepresivos son mucho más determinantes en los períodos tempranos del desarrollo que en el cerebro adulto, lo cual tendría implicancias significativas en:

- la prescripción de antidepresivos a niños,
- la prescripción de antidepresivos a mujeres embarazadas.

¿A qué se deben estas diferencias entre el desarrollo temprano y el adulto? Durante el desarrollo del Sistema Nervioso Periférico (SNP), las neuronas se producen en exceso y compiten por la inervación de los tejidos blanco (*targets*). Factores neurotróficos segregados por esos *targets* (músculos, por ejemplo), en limitadas cantidades, son requeridos por las neuronas que compiten por la inervación y sólo sobreviven las más aptas, las otras mueren por apoptosis. Este proceso de competencia compara el número

de neuronas con el de tejido a inervar y asegura una óptima inervación de las células *target*.

En el SNC, la competencia es por la inervación de *targets* neuronales y la selección competitiva tiene lugar

- entre neuronas (como en el SNP)
- entre ramas axonales
- entre contactos sinápticos.

La liberación de los factores neurotróficos es dependiente de actividad: la neurona inervante estimula lo suficiente a la neurona *target* como para que ésta produzca y libere el factor neurotrófico que es captado por la terminación nerviosa, transportado al cuerpo celular, donde tienen lugar los eventos iniciales que van a generar, en última instancia, la neurogénesis, la neuritogénesis, el aumento del neuropilo, etcétera.

También las neuronas pueden cooperar para incrementar la liberación de factores tróficos de un mismo *target*, actuando cada neurona en un nivel inferior que el que requeriría si actuara sola (algo parecido a la plasticidad *hebbiana*).

Esta selección de neuronas cooperativamente activas con eliminación de contactos inactivos o incoherentes permite el desarrollo de grandes redes activas en bloque: "las neuronas que disparan juntas, cablean juntas" (10).

Durante el desarrollo postnatal temprano, la conectividad y la organización de redes neuronales es mucho mayor que la posible en el cerebro adulto.

Pero, aun así, el cerebro adulto conserva gran capacidad plástica, que no es tanto la formación aleatoria (estocástica) de gran número de contactos, sino la selección y estabilización de aquellas sinapsis que son útiles, y la poda y eliminación de las que sólo producen "ruido".

Por ello, tanto la neurogénesis como la sinaptogénesis no pueden simplísticamente

te considerarse “benéficas” y la muerte o eliminación ser sólo “dañinas”.

Lo que interesa es la optimización del cociente señal-ruido en el circuito.

Por ello los factores neurotróficos sólo deben ser liberados por las neuronas en sus conexiones activas.

La estimulación indiscriminada como la producida por los agonistas de receptores a factores neurotróficos administrados sistémicamente, no es esperable que sea benéfico para la red, ya que actuaría tanto sobre las conexiones activas como inactivas.

¿Puede evaluarse la conectividad de una red? Los estudios imagenológicos muestran, en la depresión, reducción del volumen (medido en voxels) de la sustancia gris en la corteza prefrontal (PFC) y el hipocampo (no en la densidad medida en pixels).

Estos cambios morfológicos se asocian y son precedidos por déficits funcionales, particularmente en la memoria, donde se afecta no sólo la adquisición sino también el *clearing* de las memorias de contenido emocional que guarda correlación temporal con el recambio de las neuronas granulares del giro dentado (aproximadamente 3 semanas).

Las proyecciones o procesos neuronales (dendritas, “neuritas”) y las sinapsis son las estructuras que más volumen ocupan en la sustancia gris, por lo que la reducción de volumen significa

- menor complejidad neuronal
- menor conectividad neuronal.

Por lo menos, en cierto grado, los antidepresivos revierten estos cambios morfológicos y también lo hacen las drogas empleadas en el tratamiento del trastorno bipolar.

Recientes estudios [11] muestran que el volumen hipocampal reducido es más común en pacientes depresivos que sufrieron trauma infantil, lo que muestra nuevamente los efectos a largo plazo de la inter-

vención en períodos críticos del desarrollo como productor de efectos perdurables sobre la morfología del cerebro.

Las consecuencias que se extraen son claras, tanto en la prevención como en los enfoques terapéuticos de orden psicofarmacológico como psicoterapéutico que deberán encararse sobre bases neurocientíficas para definir qué estructuras están involucradas en diferentes trastornos mentales, así como los circuitos sobre los que deberán actuar los medicamentos efectivos.

Neurogénesis e hipótesis de redes

Quizás la evidencia más importante en la hipótesis de redes es la reciente demostración, ampliamente confirmada, de que los antidepresivos crónicamente administrados incrementan la producción de nuevas neuronas en el hipocampo de los roedores y que el tratamiento crónico con antidepresivos se correlaciona con los efectos conductuales medidos en escalas de depresión en humanos (así como en modelos experimentales en animales como el test de supresión de la alimentación por existencia de una novedad).

Las neuronas de neoformación recién maduran luego de varias semanas, participando en el procesamiento de información [12] y se requiere no sólo la neoformación neuronal, sino la eliminación de neuronas por muerte apoptótica, lo que indica que los antidepresivos no aumentan sólo la neurogénesis, sino que incrementan también el *turnover* o recambio neuronal [13] en el giro dentado del hipocampo adulto.

Todo ello indica que, no sólo los antidepresivos elevan el *turnover* de neuronas, sino que incrementan también el *turnover* de las ramificaciones axonales y los contactos sinápticos necesarios para la selección de los circuitos dependientes de actividad.

Ello implica también que quizás no es necesario un aumento del número de contactos sinápticos (difícil de medir, salvo indicadores indirectos como la sinaptofisina), sino simplemente la reorganización de los circuitos sinápticos y su conectividad, sin cambio neto del número de sinapsis (es aún más difícil medir el *turnover* sináptico)

En cuanto al papel de los factores neurotróficos en este fenómeno está claramente demostrado, y la señalización normal por BDNF es tanto necesaria como suficiente para obtener un efecto antidepresivo normal. Sin embargo, no son tanto los niveles de concentración de BDNF de por sí, sino la importancia de esta neurotrofina como mediadora de la plasticidad neuronal dependiente de actividad.

Asimismo, la psicoterapia, la terapia cognitivo-conductual y otras formas de rehabilitación psicológica e intervención psicosocial, pueden tener efectos terapéuticos en los trastornos afectivos vía plasticidad neuronal dependiente de actividad.

Y en este escenario, la combinación de tratamientos farmacológicos con rehabilitación psicológica redundan en efectos benéficos superiores a cada tratamiento aislado (ensayo controlado, aleatorizado: fluoxetina, terapia cognitivo-conductual y su combinación en adolescentes con depresión) [14].

La hipótesis de redes predice que la recuperación completa no puede alcanzarse con el tratamiento farmacológico solo, sino que se requieren señales provenientes del ambiente (comunicación social) para la selección de las conexiones apropiadas en

las redes.

Por último, el efecto de las drogas anti-depresivas sobre la plasticidad en redes del cerebro, puede explicar su efecto en muchos trastornos psiquiátricos, como la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos de la alimentación, el dolor crónico y el *tinnitus*. Se ha propuesto que algunos de estos trastornos, como el dolor crónico, son resultantes de conectividad neuronal aberrante [15].

Conclusiones

Como vemos, todas las patologías de la mente son, en verdad, trastornos de una maravillosa máquina de procesamiento: el cerebro (o el cerebro-mente de la concepción monista).

Los psicofármacos han permitido no sólo aliviar la carga de sufrimiento personal, sino también mejorar el *rapport* social del enfermo, con la subsiguiente retroalimentación mejoradora del procesamiento en redes dependientes de actividad. Estos fármacos contribuyeron, y lo siguen haciendo, al espectacular crecimiento de la Neurociencia sobre la que se sustenta la Psiquiatría, la Psicología y la Neurología del siglo XXI.

La neurociencia de sistemas permite llenar el vacío existente entre los eventos moleculares y celulares, por un lado, y los eventos conductuales con sus correlatos imagenológicos, por el otro. Definir la plasticidad dependiente de actividad y sus correlatos estructurales y neurofisiológicos en los microcircuitos de procesamiento, es el gran desafío de la moderna Neurociencia.

Referencias bibliográficas

1. McEwen BS. Sex, estrés and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging* 2002;23(5):921-39.
 2. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 2003;26(6):303-7.
 3. Laborit H. The major mechanisms of stress. *Methods Achiev Exp Pathol* 1991;15:1-26.
 4. Castrén E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005;6(3):241-6.
 5. Zieher LM, Alvano SA, Iannantuono RF, Serra HA. (Editores). *Neuropsicofarmacología Básica y Clínica*. Colección de Farmacología. Buenos Aires: Ursino;2003.
 6. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34(1):13-25.
 7. Carlsson A. A half-century of neurotransmitter research: impact in neurology and psychiatry. Nobel lecture [serial online] 2000 Dec. [citado 8 Dec 2000]:[20 pantallas]. Disponible en URL: <http://nobelprize.org/medicine/laureates/2000/carlsson-lecture.pdf>
 8. Damasio AR. *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*. 1 ed. New York: Harvest Book. Harcourt, Inc;1999.
 9. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci* 2005;28(9):456-63.
 10. Katz LC, Shatz CJ. Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 1996;274(5290):1133-8.
 11. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159(12):2072-80.
 12. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002;415(6875):1030-4.
 13. Sairanen M, Lucas G, Emfors P, Castrén M, Castrén E. Brain-Derived Neurotrophic Factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005;25(5):1089-94.
 14. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy and their combination for adolescent with depression: Treatment for adolescent with depression study team (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):807-20.
 15. Wolpaw JR, Tenissen AM. Activity-dependent spinal cord plasticity in health and disease. *Ann Rev Neurosci* 2001;24:807-43.
-

Depresión infantojuvenil: vínculos con la epigenética y con el neurodesarrollo

María Cristina Brió

Resumen

La precisión diagnóstica en los trastornos psiquiátricos infantojuveniles debe ser un objetivo perseguido con esmero ya que redundará en la elaboración de mejores estrategias terapéuticas, sean farmacológicas o no.

En la actualidad, la categorización de los trastornos mentales en la niñez y la adolescencia es confusa y conduce a errores que incrementan los padecimientos de los pacientes. La extrapolación del conocimiento adquirido a través del trabajo con adultos no contribuye a disminuir estas dificultades (Brió, 2007).

El objetivo de este trabajo es analizar la problemática planteada en el diagnóstico y el tratamiento de la depresión en períodos tempranos de la vida, a través del análisis de la neurobiología, la clínica, el tratamiento farmacológico del trastorno, y comentar el consenso internacional sobre la seguridad y la eficacia de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), drogas sujetas a serios cuestionamientos desde hace unos años atrás. Ofrecer, además, algunos lineamientos que contribuyan a disminuir de los errores diagnósticos y, por lo tanto, a mejorar la evolución de los niños y jóvenes tratados.

Introducción

Los trastornos depresivos son patologías crónicas y recurrentes asociadas con morbilidad psicosocial y mortalidad que son subdiagnosticadas en la niñez y la adolescencia. A esto se le agrega las dudas planteadas sobre la eficacia y la seguridad de las drogas antidepresivas en este período etario (Miller, 2007).

El diagnóstico precoz posibilita disminuir el impacto sobre el desarrollo social y académico de los niños y jóvenes, así como el riesgo de suicidio, el abuso de sustancias o los trastornos depresivos persistentes en la adultez.

La prevalencia de la depresión mayor es del 2 % en niños y del 4 % al 8 % en adolescentes, con una relación varón/mujer de 1:1 en los primeros y de 1:2 en los segundos.

Depresión y Neurodesarrollo

La importancia del desarrollo en la etiología de la depresión ha sido reconocida pero a menudo desestimada. Factores ambientales y genéticos pueden afectar la maduración de circuitos cerebrales involucrados en las funciones afectivas e incrementar las posibilidades de episodios depresivos en la adultez. Comprender el papel que el desarrollo desempeña en las causas de la enfermedad depresiva puede conducir a un mejor entendimiento de su patofisiología y ayudar con la elaboración de estrategias terapéuticas y preventivas eficaces [Bertera, 2007; Zieher, 2007; Leckman, 2007].

Estudios farmacológicos y genéticos han propuesto que el transportador de la serotonina (SERT) desempeña un papel crucial en la etiología y la patofisiología de la depresión. El polimorfismo humano en la región promotora del gen que codifica el SERT fue vinculado con fallas en la transcripción del transportador, neuroticismo, vulnerabilidad aumentada a la depresión y características de ansiedad. Individuos portadores del alelo "s" son más vulnerables a desarrollar características depresivas y suicidabilidad que los que portan el alelo "l" [Ansorge, 2007].

Se podría esperar que el funcionamiento reducido del SERT y un alto tono serotoninérgico secundario produjeran efectos antidepresivos, pero aquí aparece una respuesta paradójica que se puede explicar a través del ratón *knock out* SERT^{-/-}. Este ratón no presenta un SERT funcionando a lo largo de la vida y exhibe niveles extracelulares de serotonina elevados que mimetizan un tratamiento antidepresivo y, al mismo tiempo, conductas compatibles con una depresión. Una explicación de esta paradoja podría ser que la reducción del transportador como de mecanismos compensatorios en perio-

dos críticos del desarrollo altera la función cerebral y puede predisponer a enfermedades afectivas más tarde en la vida. Esta hipótesis está fundada en el papel de la serotonina como factor trófico durante el desarrollo y en su responsabilidad en la modulación de procesos como la división, la diferenciación y la migración neuronal, la elongación del cono de crecimiento, la sinaptogénesis y el podado dendrítico.

Ansorge, Hen y Gingrich trataron en el laboratorio ratones SERT^{+/+} y SERT^{+/-} con el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) fluoxetina, durante el período posnatal (P4-P21) y comprobaron la aparición de depresión y ansiedad en la vida adulta de los animales. El efecto fue dependiente de la presencia de SERT y no se evidenció en los animales SERT^{-/-}. Como importante conclusión esta experiencia muestra que la utilización de ISRS en edades tempranas predispone a la aparición de depresión y ansiedad en la adultez [Ansorge, 2007].

Los individuos portadores de alelos "s" exhiben una activación de la amígdala aumentada en respuesta a la presentación de rostros, disminución de la sustancia gris en la amígdala y la corteza cingulada perigenual y desacople de estas dos regiones. Por lo tanto, estas evidencias de desacople permiten concluir que el polimorfismo del gen que codifica el SERT afecta probablemente el desarrollo de los circuitos de conexión entre la corteza cingulada anterior y la amígdala. Otra región implicada es el núcleo dorsal del rafe. Se piensa que el *firing* [disparo] de estas neuronas modula el estado emocional del organismo. Tratamiento precoz con fluoxetina en períodos postnatales tempranos reduce el *firing* de las neuronas serotoninérgicas remediando los efectos del bloqueo del SERT.

Las triptofan hidroxilasa 1 y 2 (TPH1 y

Consecuencias del bloqueo

Durante el desarrollo	SERT: depresión y ansiedad 5HT1a r: ansiólisis	TPH: depresión Déficit somatosensoriales
Durante la adultez	SERT: antidepresivo/ansiolítico 5HT1a r: ansiedad	TPH: depresión

SERT: transportador de serotonina, 5HT1a r: receptor serotoninérgico 5HT1a, TPH: triptofan hidroxilasa.

Consecuencias conductuales de la alteración del tono serotoninérgico en diferentes períodos del desarrollo. Modificado de Ansorge, Hen y Gingrich. *Curr Opin Pharm* 2007. 7:8-17[23].

TPH2) son isoenzimas que catalizan la tasa limitante en la síntesis de serotonina. La TPH1 es altamente expresada en el cerebro en desarrollo y se piensa como clave para la modulación de los circuitos vinculados a la emocionalidad. Nakamura y colaboradores, demostraron que el bloqueo de la función de la TPH, durante los días postnatales 21 a 24 en la rata, deterioraba el *gating* sensoriomotor, observable en patologías como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno de pánico y el obsesivo compulsivo. Estos datos demuestran que la disrupción de la señalización serotoninérgica durante el neurodesarrollo produce efectos a largo plazo sobre la conducta emocional [Ansorge, 2007].

La desregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) también se propuso como un modelo de depresión. Eventos estresantes tempranos de diversa índole, abandono y maltrato infantil se asociaron con cambios sostenidos en el eje HPA. Esta asociación demuestra que factores ambientales durante el desarrollo producen cambios duraderos en el eje HPA y en la respuesta emocional de los individuos.

Coplan y colaboradores desarrollaron un modelo de estrés temprano en primates por medio de la alteración del vínculo madre-hijo. En los primates infantes se demostró un aumento persistente de las concentraciones de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) en el líquido cefalo-

raquídeo, alteraciones de los sistemas adrenérgico y serotoninérgico y cambios en el metabolismo de la corteza cingulada anterior.

El CRH actúa también como neurotransmisor en varias regiones del cerebro anterior y de las estructuras límbicas. El incremento en la señalización del CRH es mediada al menos parcialmente por alteraciones de la conectividad hipocampo-hipotálamo. El estrés temprano altera la señalización glucocorticoide en el hipocampo reduciendo el *feed back* negativo hacia el eje HPA.

Rao y colaboradores evaluaron en un estudio longitudinal cómo se vinculaban los niveles de cortisol urinario y el ambiente estresante o continente en la evolución de la depresión. Los resultados mostraron que altos niveles de cortisol urinario se relacionaron con un mayor tiempo en la recuperación del episodio depresivo. Por otro lado, altos niveles de cortisol sumados a estrés ambiental determinaron mayor recurrencia de la enfermedad, mientras que un entorno adecuado fue protector contra este evento [Rao *et al.*, 2010].

En los últimos años cobró importancia el papel de los factores neurotróficos, como el factor derivado del cerebro (BDNF) y otros en la patofisiología de la depresión.

Manipulaciones de la expresión genética del BDNF han permitido aclarar el papel de este factor de crecimiento en la depresión.

Berton y colaboradores demostraron que el BDNF en la vía mesolímbica dopaminérgica del ratón adulto es requerida para el desarrollo de la conducta de aversión social dependiente de la experiencia. Esta respuesta puede ser inducida por experiencias de agresión repetidas y ser normalizada por el tratamiento crónico con antidepresivos.

Por otro lado, la plasticidad hipocampal se hipotetiza que media los efectos pro-depresivos de la reducción del BDNF. En humanos deprimidos se ha comprobado la disminución del volumen hipocampal y, en roedores, disminución de los factores neurotróficos, de la arborización dendrítica, de la neurogénesis adulta, así como disminución del volumen hipocampal. Estos cambios son revertidos por el tratamiento crónico con antidepresivos como por ambien-

tes enriquecidos. A pesar de estos datos, la vinculación de la plasticidad hipocampal con la patofisiología de la depresión no ha sido aún claramente establecida.

En un trabajo reciente, Cullen y colaboradores analizaron la microestructura de la sustancia blanca a través de RM de tensor de difusión. Los investigadores encontraron que los adolescentes con depresión mayor presentaban una anisotropía fraccional (AF, técnica que permite estimar el grado en el que la organización del tejido, en este caso los tractos de sustancia blanca, limitan la difusión de las moléculas de agua; a menor difusión más desorganización) más baja en el tracto que conecta la corteza cingulada anterior subgenual con la amígdala en el hemisferio derecho, comparada con los controles. Estos datos preliminares permiten sustentar la hipótesis de que la afecta-

FIGURA 1a

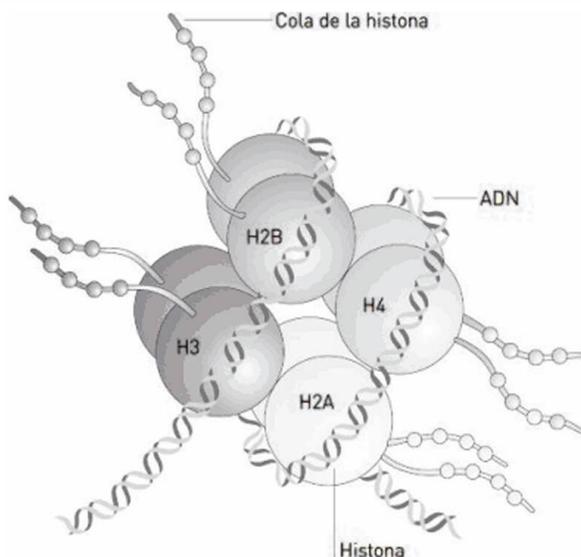


Imagen de nucleosoma que muestra la hebra de ADN envolviendo el octámero de histonas, compuesto por dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4.

Modificado de Tsankova y col. Nature Reviews Neuroscience. Vol 8: 355-367. 2007.

ción de las vías frontolímbicas puede contribuir con la patofisiología de la depresión [Cullen *et al.*, 2010].

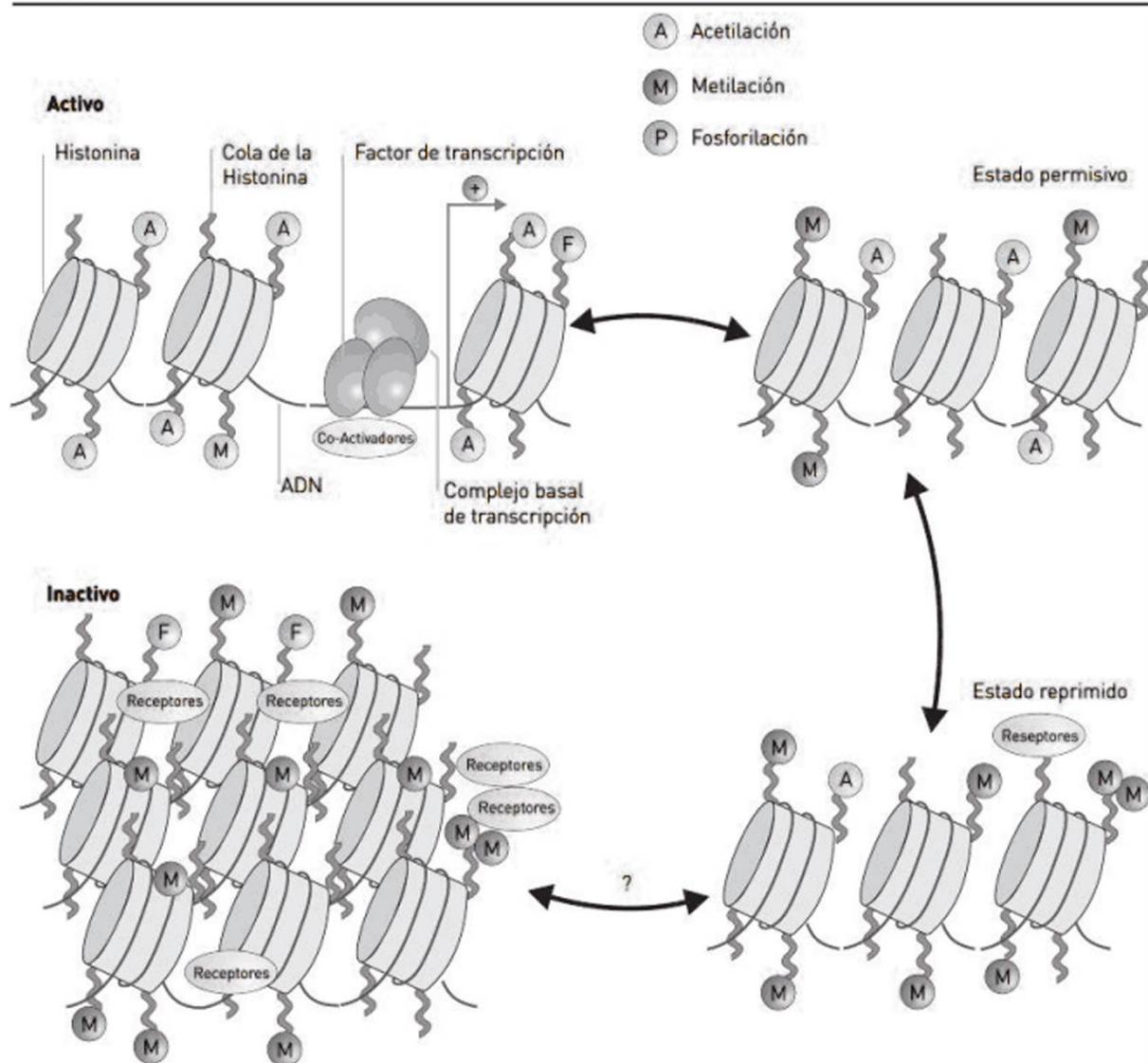
Epigenética y depresión

La epigenética, un área relativamente nueva de la Medicina, fue definida hace más

de 60 años atrás por Conrad Waddington, quien propuso que el fenotipo o las propiedades funcionales o morfológicas de un organismo surgen de un programa genómico bien definido expuesto a la influencia del entorno [JAMA, Vol 299 nº11, 2008].

En una reciente reunión, en 2008, un

FIGURA 1b



La cromatina puede ser conceptualizada con dos estados: activa, abierta, eucromatina (izquierda); en la cual la acetilación de las histonas (A) está asociada con la apertura de los nucleosomas que conducen a la unión de los complejos transcripcionales y otros activadores de la transcripción; o en una forma condensada, la heterocromatina, en la que la actividad génica es silenciada permanentemente.

Modificaciones en las histonas, como la acetilación y la metilación en la cola N-terminal, y relacionadas con la unión de factores transcripcionales y coactivadores o represores modulan el estado transcripcional del nucleosoma.

Modificado de Tsankova y col. Nature Reviews Neuroscience. Vol 8: 355-367. 2007.

grupo de investigadores patrocinados por *Cold Spring Harbour Laboratory* (CSHL) discutieron los aspectos epigenéticos de la función genómica y consensuaron una definición de epigénesis: "un rasgo epigenético es un fenotipo estable heredable que resulta de los cambios en un cromosoma sin alteraciones en la secuencia del ADN" (Berger *et al.*, 2009). Otra manera de entender este concepto es pensarlo como un tipo de memoria celular o molecular que resulta en cambios estables en la expresión genética sin alteraciones en la secuencia del ADN en sí mismo (Jiang *et al.*, 2008).

Existe sólida evidencia de que la regulación epigenética está involucrada en la neurogénesis, la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria así como en trastornos tales como la depresión, la adicción a drogas de abuso, la esquizofrenia y los trastornos cognitivos (Tsankova, 2007).

La adaptación al ambiente es uno de los mecanismos regulatorios más importantes en Biología y puede observarse tanto en organismos simples como complejos. Mientras que los organismos simples, ante cambios del entorno, aumentan su supervivencia a través de mutaciones; en los complejos, esta simple estrategia no es eficaz (Zieher, 2006; Guelman, 2006; Colvis, 2005). Una solución a esta dificultad sería actuar sobre la cromatina.

La cromatina es un complejo formado por el ADN, las histonas y las proteínas no histonas en el núcleo de la célula. A través de mecanismos de remodelación la cromatina deja expuestos genes a la maquinaria transcripcional. En resumen, la cromatina existe en una forma condensada, inactiva, silenciada (heterocromatina) que no permite la transcripción de genes; y en otra forma activada, abierta (eucromatina), que conduce a la transcripción de genes individuales.

Mecanismos epigenéticos que intervendrían en la depresión

La persistencia del cuadro depresivo podría estar relacionado con adaptaciones lentas pero estables que incluirían la regulación epigenética (Tsankova, 2007).

Para investigar estas adaptaciones, Tsankova y colaboradores utilizaron terapia electroconvulsiva (TEC) aguda o crónica para evaluar posibles modificaciones en las histonas en el hipocampo de ratas, región vinculada con la patofisiología de la depresión en humanos y en modelos animales (Tsankova, 2004). Observaron que la TEC en forma crónica produce una remodelación cromatínica, regula en más (*up regulation*) la expresión del BDNF y el CREB en el hipocampo, lo cual fue comprobado además con la utilización de fármacos antidepresivos en modelos animales (Tsankova, 2007).

En otros modelos animales de depresión, el estrés social crónico altera la regulación del BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), e induce a la regulación en menos (*down regulation*) de dos variantes de BDNF, el BDNF III y el BDNF IV en el hipocampo. Estos cambios son revertidos por la utilización crónica de antidepresivos. Además, provoca incrementos prolongados en la dimetilación del H3-K27, una modificación represiva en los promotores de los transcritos del BDNF regulados por disminución.

Con la finalidad de avanzar en la comprensión de los mecanismos moleculares de la depresión y de la acción antidepresiva, Tsankova y colaboradores investigaron la remodelación cromatínica hipocampal en un modelo animal utilizando el paradigma de estrés social crónico. Este modelo, denominado *social defeat stress*, consistía en enfrentar al animal en forma repetida con pares agresivos generando, por consiguiente, estrés crónico y conductas evitativas en el animal estudiado.

Los investigadores observaron varias modificaciones en el hipocampo, compatibles con remodelación cromatínica, que mostraban cambios en la expresión del gen que codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro. El estrés social crónico provocado en este modelo produce la regulación en menos duradera de los transcritos III y IV del BDNF e incrementa la metilación represiva de las histonas en sus correspondientes sitios promotores en el hipocampo.

Por otro lado, la utilización crónica (pero no aguda) de imipramina, un antidepresivo tricíclico, revierte la regulación en menos e incrementa la acetilación de los promotores del BDNF, pero no la metilación de las histonas.

La conclusión de los autores del trabajo es que el estrés crónico inducido por el paradigma utilizado provoca la dimetilación de la histona H3 (histona nucleosómica) en el residuo k27 del gen de BDNF, que persiste aunque el estrés haya finalizado, mientras que la regulación de la acetilación de la histona, la metilación del ADN y la expresión de HDAC5 (de-acetilasa) no se ven afectados. Esto conduce a la idea de que la represión del gen del BDNF es mediado, principalmente, por la metilación de las histonas.

La administración crónica de imipramina induce hiperacetilación de H3 en el sitio promotor del BDNF, efecto mediado en parte por la regulación en menos en la expresión de HDAC5 (Tsankova *et al.*, 2006).

El papel que la remodelación de la cromatina ocupa en la patofisiología de las enfermedades mentales abre un fructífero camino a través del potencial terapéutico que podrían tener inhibidores de la metilación y de la deacetilación de las histonas.

Lamb y colaboradores, en un estudio poblacional sobre 1.470, 1.839 y 2.023 jóvenes holandeses de 12, 14 y 16 años, res-

pectivamente, trataron de explicar las influencias específicas de la genética y del entorno en patologías como la ansiedad y la depresión vinculándolas con la edad. La conclusión fue que a los 12 años el papel, tanto del ambiente como del riesgo genético, es importante en la aparición de la patología. Después de esa edad existe una disminución en la importancia de los factores ambientales mientras que los factores de riesgo genéticos siguen ejerciendo su influencia (Lamb *et al.*, 2010).

Presentación clínica

La depresión se manifiesta a través de un amplio espectro de síntomas que van desde lo subsindromático a lo sintomático.

El trastorno depresivo mayor en el niño o el adolescente se manifiesta por cambios en el humor (irritabilidad, humor depresivo) que deben persistir por lo menos 2 semanas, pérdida de interés o placer en las actividades al que se agregan síntomas como enuresis, ideación o intentos suicidas; aumento o disminución del apetito, del peso o del sueño; falta de concentración, de energía y sentimientos de culpa. Estas características deben representar un cambio con respecto al nivel previo de funcionamiento y no corresponder a otra patología psiquiátrica o médica.

Básicamente, es el mismo cuadro clínico que se observa en los adultos más algunas características dependientes del estado madurativo del paciente. Los niños muestran mayor labilidad emocional, irritabilidad, baja tolerancia a la frustración, berrinches, quejas somáticas, aislamiento social y dificultades para expresar sus sentimientos de tristeza. Por otro lado, se observan menos síntomas melancólicos, delirios o intentos de suicidio que en los adultos.

La depresión es una patología que puede presentarse en forma comórbida con otros

diagnósticos psiquiátricos, como el déficit atencional, el trastorno obsesivo compulsivo, el autismo o la psicosis. Pero la mayor complejidad diagnóstica se presenta cuando se asocia con patologías médicas como trastornos genéticos (por ejemplo, síndrome de Down), neurológicos (epilepsia), cáncer infantil o patologías metabólicas (diabetes), endócrinas (hipotiroidismo), entre otras.

En estas últimas patologías es habitual que los síntomas se atribuyan a la enfermedad de base y no se tenga en cuenta el diagnóstico de depresión.

Factores para considerar en la evaluación cuando se examina el estado mental de niños y adolescentes

- Apariencia física, prolijidad y limpieza.
- Interacciones con el entrevistador.
- Nivel de la actividad motriz.
- Nivel atencional, humor y afecto.
- Ansiedad.
- Frustración.
- Persistencia.
- Tolerancia.
- Impulsividad.
- Oposicionismo.
- Agresión física/verbal.
- Habla, lenguaje.
- Alucinaciones, delirios.
- Trastornos del pensamiento.
- Estimación clínica de la inteligencia.
- Juicio y autoevaluación.
- Ideas suicidas, homicidas, actos o planes.

Modificado de Wagner, J Clin Psychiatry, 2008.

Curso clínico

La duración media de un episodio depresivo en niños y adolescentes es de 8 meses, aproximadamente. Aunque muchos pacientes se recuperan de su primer episodio depresivo, estudios longitudinales han mostrado una probabilidad de recurrencia

del 20 % a los 2 años de la remisión y del 70 % a los 5 años. Entre el 20 % y el 40 % desarrollarán un trastorno bipolar, especialmente si tienen factores de riesgo como antecedentes familiares de bipolaridad o psicosis o manía inducida por fármacos antidepresivos.

La evolución está relacionada con factores socioeconómicos y ambientales familiares, así como a la gravedad y/o cronicidad de los episodios, la presencia de síntomas residuales, el estilo cognitivo negativo, la comorbilidad o la existencia de múltiples episodios recurrentes.

Los pacientes en los que es problemático diagnosticar depresión son aquellos que padecen enfermedades médicas debido a la superposición de síntomas que hacen confuso el diagnóstico de depresión. Síntomas de decaimiento o falta de energía en pacientes cancerosos que reciben quimioterapia; o enfermedades crónicas reumáticas, nefrológicas, metabólicas, endocrinológicas o cardiológicas exigen una particular atención por parte del clínico en la discriminación de las patologías para no desestimar la posibilidad de un cuadro

Factores de riesgo en la depresión infantojuvenil

Tipo	Factores de riesgo
Individual	Sexo femenino, historia previa de depresión, síntomas subclínicos, trastornos de personalidad, afecto negativo.
Interpersonal	Conflictos familiares; falta de aceptación, acercamiento y lazos afectivos; problemas con pares, rechazo; falta de control y autonomía; problemas amorosos.
Estrés	Abuso, maltrato, violencia familiar, problemas económicos crónicos o pobreza, pérdidas o separaciones de figuras primordiales, desilusiones, depresión familiar.
Otros	Condiciones médicas o psiquiátricas, abuso de alcohol o sustancias.

Modificado de Wagner, J Clin Psychiatry, 2008.

depresivo.

Frente a un posible diagnóstico de depresión en niños o adolescentes, es importante formularse algunas preguntas que delimiten mejor el trastorno y, por lo tanto, su tratamiento. Es importante definir si la depresión es causada por una enfermedad general; o está relacionada con el consumo de drogas de abuso y/o alcohol, o a un evento estresante. Se debe establecer, también, si se trata de un episodio agudo o crónico, como la gravedad, la comorbilidad y el riesgo de vida del paciente.

Comorbilidades frecuentes en niños y adolescentes

Es importante reconocer la aparición de síntomas depresivos en niños y adolescentes que padecen trastornos comórbidos psiquiátricos y no psiquiátricos.

A continuación se ejemplifican algunas de las asociaciones más frecuentes observadas en la clínica.

En el **síndrome de Down** los pacientes que padecen un retardo mental (RM) grave o moderado, generalmente tienen dificultad para transmitir sus pensamientos, sentimientos y sensaciones. La prevalencia de depresión es de un 20 %. Los síntomas pueden ser irritabilidad, tristeza observada por otros, llanto, trastornos del sueño y del apetito, aislamiento, enlentecimiento psicomotor, falta de concentración, soliloquios, delirios o trastornos somáticos.

En la **epilepsia** se registra una prevalencia del 12 % al 26 % de trastornos del humor [Ettinger, 1998], es más frecuente en niñas adolescentes. Se observa ideación suicida en el 17 % de los que presentaban epilepsia parcial compleja y 18 % en las ausencias epilépticas.

Niños tratados con fenobarbital (FB) presentaron ideación suicida en un 40 % de los casos comparados con un 4 % de los que recibían carbamacepina (CA) [Brent *et al.*,

1990]. Los predictores son: sexo femenino, adolescentes, frecuencia de las convulsiones, politerapia antiepiléptica, duración de la enfermedad, retardo mental con epilepsia y factores psicosociales.

En el **autismo** de alto funcionamiento y en el **trastorno de Asperger**, la depresión es el diagnóstico asociado más frecuente en adolescentes y adultos. Las características clínicas de tristeza y pérdida de interés es más frecuente en adolescentes o adultos jóvenes. En cambio, en la edad prepuberal, son más relevantes el incremento de las características obsesivo-compulsivas o perseverativas, el aumento de estereotipias, el incremento del aislamiento social, la agresividad, el oposicionismo, el insomnio y la aparición de síntomas de hiperactividad, impulsividad y distractibilidad. Es de especial interés en el diagnóstico el cambio en la intensidad de las características o preocupaciones.

Los síntomas de depresión en el autismo de bajo funcionamiento están relacionados con signos neurovegetativos tales como regresión, incontinencia, trastornos del apetito, del sueño, del peso, agresión y características psicóticas [Ghaziuddin *et al.*, 2002].

Los estudios realizados para evaluar la comorbilidad de **cáncer** y trastornos depresivos mostraron dificultades para estimar la prevalencia de los estados afectivos en estos pacientes. En estos niños adquiere gran valor diagnóstico la presencia de síntomas cognitivos como anhedonia, desesperanza, desesperación, culpa o suicidabilidad, ya que los cuestionarios estandarizados son de limitado valor debido a la superposición de síntomas propios de la patología [deterioro del sueño, cambios de apetito, baja energía] [Portteus, 2006].

Portteus y colaboradores evaluaron retrospectivamente las historias clínicas de 224

pacientes en 2003 en el *Children's Medical Center of Dallas* con el objetivo de determinar la prevalencia de utilización de medicación antidepressiva.

El 10 % de los niños recibieron drogas antidepressivas en el primer año del diagnóstico.

Los niños mayores de 12 años, que padecían leucemia aguda linfoblástica, los niños que recibían radioterapia o analgésicos opiáceos tuvieron una mayor tasa de prescripciones de antidepressivos. La conclusión es que la prevalencia del uso de antidepressivos (10,2 %) es mayor que la tasa de depresión reportada en la población pediátrica general (4-8 %) y que la tasa de utilización de antidepressivos en esa población (1 %).

La falta de detección de la depresión en niños con cáncer está asociada con una permanencia más prolongada en la internación, preocupaciones somáticas y conducta disfuncional. Por otro lado, el dolor en el cáncer es un importante estresor y factor de riesgo para depresión. Los tratamientos con opiáceos pueden agravar la sintomatología depresiva y, se ha demostrado en modelos animales, que la asociación con ISRS puede ser beneficiosa en el tratamiento del dolor.

La depresión es, además, un factor de riesgo para conductas suicidas, homicidas, abuso de sustancias, embarazo adolescente y está altamente correlacionado con la falta de adhesión a los tratamientos.

En el **déficit de atención con/sin hiperactividad (ADHD)** los individuos tienen más probabilidades de desarrollar trastornos depresivos, especialmente en la adolescencia, donde el riesgo es cuatro veces mayor que en la población general.

En la investigación llevada adelante por Diler y colaboradores se evaluaron 111 niños y adolescentes (edades 5,2-17,8 años) con el objetivo de establecer cuáles síntomas per-

mitían discriminar a un paciente con ADHD + depresión de aquellos pacientes ADHD que no estaban deprimidos. Los síntomas más prevalentes fueron separados en tres grupos. En el primer grupo se incluían síntomas vinculados con la anhedonia (incapacidad para disfrutar, aislamiento, infelicidad y no pasarla bien en el colegio); en el segundo, relacionados con síntomas cognitivos (no sentirse bien nunca, no esperar nada bueno del futuro, pensamientos de muerte, pensamientos suicidas, pensar qué cosas malas van a ocurrir, odiarse a sí mismo, sentir que es mala persona o desagradable, no sentirse querido, no ser bueno como los otros, sentir que no hace nada bien); y en el tercero, con síntomas neurovegetativos (hablar lentamente, caminar lentamente, sentir que habla menos) (Diler, 2007).

Disalver, Henderson y Akiskal evaluaron a 104 niños para estimar la prevalencia de trastornos del humor en prepúberes que recibían tratamiento para ADHD.

El 59,6 % de los niños presentaron trastornos del estado de ánimo. El 32,3 % de los niños que padecían trastornos afectivos presentaban también características psicóticas (Disalver, 2003).

La habilidad para reconocer y tratar la depresión cuando está asociada con otras patologías comórbidas tiene importantes implicancias en la calidad de vida de los pacientes. Su adecuado tratamiento puede promover un mejor funcionamiento del individuo y mejores resultados en los tratamientos médicos.

Eficacia de las drogas antidepressivas

Desde la década de 1990 se incrementó (de 2 a 5 veces) la prevalencia de la utilización de antidepressivos en niños y adolescentes, con un rango de edades de los 2 a los 19 años.

Parámetros clínicos (AACAP, 2007)

La Asociación Americana de Psiquiatría de Niños y Adolescentes (AACAP) desarrolló parámetros prácticos orientados tanto a los pacientes como a los profesionales.
Los parámetros destinados a los clínicos proveen a los profesionales de la información necesaria para desarrollar principios prácticos, basados en la opinión de expertos y en la experiencia clínica.
1. Confidencialidad.
2. <i>Screening</i> .
3. Evaluación.
4. Evaluar la presencia de conductas autolesivas o suicidas.
5. Evaluar exposición pasada a eventos negativos o estresantes.
6. Tratamiento de la fase aguda y de mantenimiento.
7. Psicoeducación, soporte familiar y orientación a la escuela.
8. Psicoeducación, psicoterapia y orientación en el tratamiento de la depresión no complicada y breve con deterioro social leve.
9. Pacientes que no responden a la psicoterapia o que tienen depresiones complicadas tienen indicación de realizar terapias específicas y/o pruebas con drogas antidepresivas.
10. Para evitar recaídas y consolidar la respuesta al tratamiento agudo se debe continuar con el abordaje de 6 a 12 meses.
11. Para evitar recurrencias puede mantener el tratamiento por períodos prolongados.
12. Pacientes con bipolaridad, psicosis o depresión estacional requieren de tratamientos somáticos específicos.
13. El tratamiento debe incluir el abordaje de condiciones comórbidas.
14. Durante todas las fases del tratamiento el clínico debe monitorear a través de un seguimiento estricto el estado clínico del paciente, el ambiente y los efectos adversos de la medicación.
15. Considerar factores asociados si no hay buena respuesta a los fármacos y/o psicoterapias.
16. Prevención: niños que presentan factores de riesgo asociados con trastornos del desarrollo o trastornos depresivos deben tener acceso a intervenciones tempranas.

Modificado el formato de JAACAP. 2007; 46: 1503-1526(11).

Luego de que la *Food and Drug Administration* (FDA), así como los organismos regulatorios europeos, emitieran un aviso de alarma relacionado con el riesgo incrementado de que se produjeran conductas autolesivas o ideación suicida, se comprobó una reducción marcada en las prescripciones de drogas antidepresivas (Kurian, 2007; Hammad, 2006; Olfson, 2003; Shashi, 2007; Jureidini, 2007).

Bridge y colaboradores, en un reciente metaanálisis para evaluar la respuesta clínica y el riesgo de ideación suicida con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), concluyeron que los antidepresivos son eficaces en relación al placebo para la depresión infantojuvenil, el TOC y los trastornos de ansiedad no TOC. Los beneficios de los antidepresivos parecen ser mayores que los riesgos de ideación/intento de suicidio, aunque esa comparación varía en función de la edad, de la cronicidad y de la indicación. En niños menores de 12 años la respuesta al placebo fue del 58 % y al antidepresivo de 65 %. Una sola droga, la fluoxetina, demostró una mejor respuesta comparada con el placebo en este grupo de edad (Bridge, 2007).

Las razones por las que los antidepresivos muestran una eficacia diferente en niños y adolescentes con respecto a los adultos podrían estar en los diferentes niveles de maduración de los sistemas de neurotransmisión noradrenérgica y serotinérgica. Estos han sido postulados como señales moduladores del desarrollo del SNC y, al mismo tiempo, tiene un papel relevante en la fisiopatología de la depresión (Murrin, 2007; Bylund 2007).

Bylund y Reed consideraron varios parámetros de maduración de los sistemas de neurotransmisión que incluyen la extensión de la inervación, los niveles de los neuro-

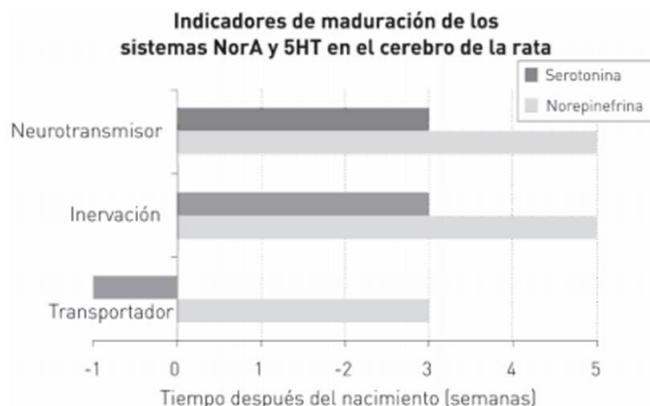
transmisores, las enzimas biosintéticas, la densidad de los receptores y los niveles de transportadores responsables de la recaptación de los neurotransmisores.

Estos dos sistemas, blanco de las drogas antidepresivas, maduran en diferentes momentos del desarrollo del SNC. Esto podría incidir no solo en la eficacia de las drogas sino también en las consecuencias a largo plazo. La exposición crónica a fármacos representa un factor ambiental importante y, como resultado, si esto ocu-

rrer en períodos vulnerables, puede producir cambios que al final del desarrollo muestren diferencias en la manera madura de responder al ambiente.

En la rata, el sistema noradrenérgico no está totalmente desarrollado hasta la madurez sexual del animal (5 semanas de edad), mientras que el sistema serotoninérgico alcanza niveles adultos 2 o 3 semanas antes. La diferencia es mucho más marcada en los monos, en los cuales los niveles alcanzan el nivel adulto entre las 2-8 sema-

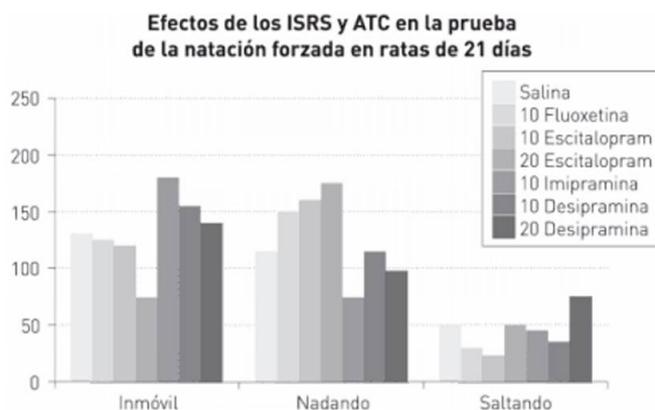
FIGURA 2



Cinco semanas en la rata equivalen a la adolescencia en humanos.

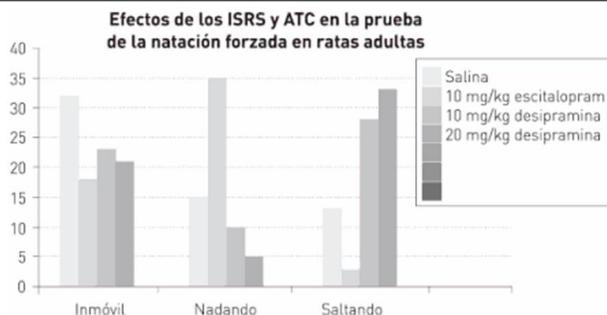
Modificado de Bylund y Reed. *Neurochemistry International*.2007. 51:246-53 [1].

FIGURA 3



Modificado de Bylund y Reed. *Neurochemistry International*.2007. 51:246-53 [34].

FIGURA 4



Modificado de Reed y Happe. *Psychopharmacology*, 2007 [29].

nas para la serotonina y 2 años para la norepinefrina. A pesar de que los datos en humanos son limitados, el proceso básico del neurodesarrollo es muy similar en las diferentes especies.

El sistema serotoninérgico alcanza niveles adultos más rápidamente que el sistema noradrenérgico y, dado que el tratamiento con drogas antidepresivas requiere que el sistema sobre el cual actúan esté maduro, es esperable que las drogas que actúan sobre este sistema sean efectivas más tempranamente que las que operan sobre el sistema NorA (Murrin, 2007; Lesch, 2005; Simon, 2008).

Los parámetros farmacocinéticos de las drogas antidepresivas muestran variaciones relacionadas con la edad. El metabolismo y el volumen de distribución difieren en niños y adolescentes comparados con adultos. En ratas juveniles, las dosis deben ser diferentes para alcanzar los mismos niveles de droga que en el cerebro adulto.

Los mecanismos de regulación de la densidad de los receptores NorA por las drogas antidepresivas no han alcanzado la madurez en ratas juveniles. En un estudio llevado adelante por Deupree y colaboradores se comparó el efecto de la desipramina sobre los receptores alfa2 y beta adrenérgi-

cos en ratas juveniles y adultas. Los receptores betaadrenérgicos fueron regulados en menos en ambos, en cambio los alfaadrenérgicos se regularon en más en ratas juveniles y no mostraron cambios en las adultas. Estos resultados sugieren que la falta de eficacia de los antidepresivos tricíclicos para tratar la depresión infantil está vinculada con la inmadurez de los mecanismos que regulan el receptor.

Otra cuestión que reviste importancia es la posible participación de ambos sistemas en el desarrollo de la sensibilización a los efectos de las drogas. Aparecen diferencias en el tipo y la duración de la sensibilización cuando se comparan animales adultos y jóvenes, lo que apoya la idea de que ambos sistemas son, en algún grado, funcionalmente diferentes. El cerebro en desarrollo y el maduro son regulados en forma diferente por el sistema noradrenérgico.

El cerebro en desarrollo responde al incremento de la noradrenalina con una regulación en más de la densidad de los receptores adrenérgicos alfa 2. En cambio, en el cerebro adulto se evidencia una regulación en menos de los mismos receptores ante el incremento de la NA en el espacio sináptico.

El cerebro en desarrollo difiere también

en la expresión de genes tempranos por la NA, y se observan pocos o ningún cambio en el IEG cortical frente a la depleción de la NA en el cerebro en desarrollo, mientras que en el cerebro adulto conduce a disminuir la expresión del IEG.

Otra diferencia apareció con la estimulación de los receptores alfa 2, los cuales activarían la vía ERK en el hipocampo durante el neurodesarrollo y no en la adultez.

A nivel conductual, la clonidina, un agonista alfa 2, produce hiperlocomoción e hiperactividad en ratas de 7 días, catalepsia en ratas de 21 días y depresión de la actividad sin catalepsia en ratas adultas de 35 días.

El desarrollo funcional de los R beta adrenérgicos fue estudiado mediante la estimulación de la adenilciclasa. Aparece un aumento del AMPc por agonismo beta 2 en las 2 primeras semanas de la vida posnatal, hecho que muestra que la regulación del AMPc depende de los receptores beta y no de la adenilciclasa.

El tiempo para una regulación madura NA se correlaciona con la densidad sináptica. En la rata, alrededor de los 25 días posnatales, las sinapsis aumentan notoriamente.

Entre los día 30 y 60 tiene lugar una pequeña disminución de la densidad sináptica y a los 60 días se alcanzaría el nivel adulto.

La modulación adulta por NA no ocurre hasta después del pico de sinaptogénesis y poda de sinapsis.

Con respecto a la modulación por serotonina, durante el desarrollo, el AMPc forma-

do en respuesta a los niveles óptimos de serotonina permanece constante, indicando que este sistema está maduro desde el nacimiento. Por lo tanto, el sistema serotoninérgico se desarrolla más rápido y llega a la configuración adulta más tempranamente que el sistema NA.

Bylund y Reed utilizaron los dos modelos animales aceptados para testear la eficacia de los antidepresivos en animales juveniles. Utilizando las pruebas de la natación forzada y de la desesperanza aprendida testearon animales de 21 días de edad, y compararon la eficacia de la fluoxetina, el citalopram y el escitalopram contra la imipramina y la desipramina. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) mostraron eficacia mientras los antidepresivos tricíclicos (ATC) no (Reed, 2007).

Efectos adversos y riesgo de ideación suicida con ISRS

La FDA, en una revisión y metaanálisis de 24 ensayos controlados con placebo, evaluó el uso de antidepresivos en más de 4.400 niños y adolescentes. Concluyeron que había un incremento del riesgo de la ideación suicida/conducta suicida pero no de suicidios consumados, por lo que exigió la colocación de avisos de alarma en las cajas de los antidepresivos (*black box*) pero no prohibió su uso (Tiihonen, 2006; Hershel, 2004; Gibbons, 2005; Usala, 2008; Mann, 2006).

Safer y colaboradores evaluaron los informes sobre efectos adversos de todos los estudios publicados doble ciego, controla-

Tasa de activación con ISRS en niños y adolescentes. Cuadro comparativo

Diagnóstico	ISRS y tiempo	Preadolescentes	Placebo	Adolescentes	Placebo
Depresión / Wagner y col. 2002	Paroxetina / 8-12 semanas	10 %	4 %	2 %	2 %
Depresión / Wagner y col. 2003	Sertralina / 10 semanas	8 %	2 %	2 %	2 %
Ansiedad social / Wagner y col. 2004	Paroxetina / 16 semanas	9 %	0 %	2 %	0 %
TOC / Geller y col. 2004	Paroxetina / 10 semanas	17 %	7 %	5 %	4 %

Modificado de Safer y Magno Zito. J Child Adolesc Psychopharmacol 2006. 1-2: 159-169.

dos con placebo y agrupados por edad en el período 1984-2005 (*Medline*). Fueron agrupados los niños de 6 a 11-12 años y los adolescentes de 12-13 a 18 años (Olson, 2006).

Los efectos adversos más notorios detectados fueron la activación (nerviosismo, hiperactividad), el insomnio, la somnolencia y los trastornos gastrointestinales. La activación se estableció en niños en un rango del 8 % al 17 % (media 10,7 %) para los ISRS y de un 3,3 % para el placebo. En contraste, para los adolescentes la tasa media de activación fue de 2,1 % para la droga activa y de 1,9 % para el placebo. Se vinculó con la activación (agitación, hostilidad, nerviosismo, hiperactividad) una tasa 2 o 3 veces más alta de ideación/conductas suicidas que los que no presentaban ese efecto adverso.

Las poblaciones especiales que presentan retardo mental, síndrome de Tourette, niños en edad preescolar y trastornos generalizados del desarrollo mostraron una alta vulnerabilidad para desarrollar tasas de moderadas a altas, sobre el 20 %, de activación inducida por ISRS.

El insomnio apareció en forma independiente de la activación y promedió un 12 % con la droga activa y un 3 % con el placebo en niños. La somnolencia varió de una media de 3 % con la droga y 3,4 % con placebo en niños y de un promedio de 5,8 % con la droga y un 2 % con el placebo en adolescentes.

Dentro de los trastornos gastrointestinales, los vómitos fueron observados en un promedio del 8,1 % y con placebo 3,7 % en niños. En los adolescentes este efecto

Efectos de los antidepresivos ISRS agrupados por indicación y edad

Depresión mayor

Edades	Nº de ensayos	Nº de resp. / Nº de particip. (%) con ISRS	Nº de resp. / Nº de particip. (%) con placebo	Riesgo
Todas las edades	13 [2910 p]	944/1552 [61 %]	678/1358 [50 %]	<.001
Niños	5	175/269 [65 %]	156/270 [58 %]	.08
Adolescentes	10	563/901 [62 %]	391/790 [49 %]	<.001
Tasa de ideación suicida/intento		3 % [2 % a 4 %]	2 %	

Modificado de Bridge y col. JAMA. 2007. 297:1683.96 [2]

Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

Edades	Nº de ensayos	Nº de resp. / Nº de particip. (%) con ISRS	Nº de resp. / Nº de particip. (%) con placebo	Riesgo
Todas las edades	6	187/363 [52 %]	110/342 [32 %]	<.001
Niños	4	98/157 [62 %]	55/137 [40 %]	<.001
Adolescentes	4	59/121 [49 %]	37/114 [32 %]	.01
Tasa de ideación suicida/intento		1 % [0%-2 %]	0,3 % [-0,3 %-1 %]	

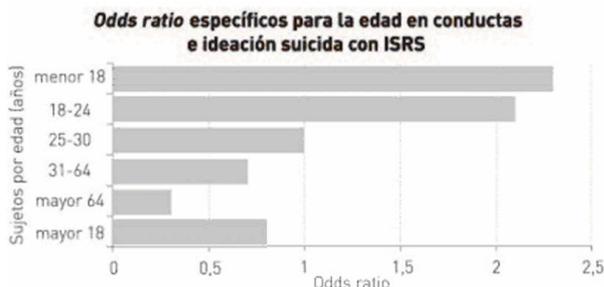
Modificado de Bridge y col. JAMA. 2007. 297:1683.96 [2].

Trastornos de ansiedad no TOC

Edades	Nº de ensayos	Nº de resp. / Nº de particip. (%) con ISRS	Nº de resp. / Nº de particip. (%) con placebo	Riesgo
Todas las edades	6	387/562 [69 %]	223/574 [39 %]	<.001
Niños	3	62/88 [70 %]	37/88 [42 %]	<.001

Modificado de Bridge y col. JAMA. 2007. 297:1683.96 [2]

FIGURA 5



Modificado de León A. Am J Psychiat, 2007. 164:1786-88 [16].

adverso se presentó en 3,6 % con ISRS y un 2,8 % con placebo.

Los púberes y los adolescentes no conforman un grupo estadísticamente diferenciado con relación al riesgo de suicidabilidad con ISRS.

También se evidencian EA con la discontinuación de la droga, y la activación es el efecto observado con más frecuencia.

Bridge y colaboradores llevaron a cabo un metaanálisis sobre 27 ensayos clínicos aleatorizados, comparados con placebo, de depresión infantil; 6 ensayos de TOC y 6 de ansiedad no TOC. El objetivo fue evaluar la eficacia y el riesgo de ideación suicida/intento suicida en estas patologías con la utilización de antidepresivos IRRS (Bridge, 2007).

Los resultados del metaanálisis mostraron lo siguiente:

1. Se demostró la eficacia para las 3 indicaciones: depresión, TOC y ansiedad.
2. Mejor eficacia para trastornos de ansiedad, luego TOC y, por último, depresión.
3. Mejor respuesta en adolescentes mayores de 12 años en depresión y ansiedad.
4. La edad y la cronicidad fueron factores que influyeron en la respuesta.
5. A menor edad menor respuesta.
6. A mayor cronicidad menor respuesta.
7. No hubo suicidios consumados en los

ensayos.

8. Un solo IRRS tuvo mayor eficacia comparado con placebo en menores de 12 años: fluoxetina.

9. La baja respuesta a los IRRS en menores de 12 años está relacionada, en parte, con la alta respuesta a placebo en este grupo etario.

10. La ideación/intento suicida parece no ser consecuencia de la falta de eficacia.

11. Los beneficios de los antidepresivos parecen ser mayores que los riesgos de ideación/intento suicida pero la evaluación del riesgo/beneficio varía en función de la indicación, de la edad y de la cronicidad.

La conclusión del metaanálisis fue que existe un aumento del riesgo de ideación/intento suicida, aunque no estadísticamente significativo.

Este estudio mostró resultados que están en consonancia con los obtenidos por la FDA

La preocupación por los antidepresivos debe ser considerado en el contexto del posible beneficio (Axelson, 1999; Libby, 2007; Bailly, 2006).

La *Biometrics Division of FDA* realizó una estimación estratificada de los *odds ratio* [probabilidad de que algo suceda/probabilidad de que no suceda un evento]. Este análisis reveló que la tendencia mostraba que

los antidepresivos eran significativamente protectores en edades de 65 años o mayores para el riesgo de suicidio, con un 61 % en aquellos asignados con antidepresivos en forma aleatorizada en relación al placebo (León, 2007).

En las edades de 18 a 24 años y en menores de 18 años la tendencia es a aumentar el riesgo y disminuir el beneficio a medida que desciende la edad aunque los resultados mostrados en el gráfico no proveen una evidencia definitiva del riesgo (León, 2007).

En niños y adolescentes, el riesgo de intentos de suicidio varía con los diferentes tipos de medicación antidepresiva. La venlafaxina es la que aparece con el más alto riesgo de suicidabilidad, 2,3 veces más comparado con ausencia de tratamiento antidepresivo, en el análisis de los ensayos aleatorizados y controlados pediátricos que llevó adelante la FDA.

Los ATC pero no los ISRS (salvo la sertralina) fueron vinculados con intentos de suicidio en niños y adolescentes. Las razones de la variación entre antidepresivos no está aclarada aún pero se hipotetiza su relación con diferencias específicas en la tolerabilidad y los síndromes de discontinuación (Olsson, 2006).

Kurian y colaboradores evaluaron los efectos de las nuevas regulaciones para el uso de antidepresivos del *Committee on Safety of Medicines* (CSM, United Kingdom, 2003) y la *Food and Drug Administration* (FDA, EE.UU.). El estudio fue realizado sobre 405.000 niños y adolescentes de 2 a 17 años (Kurian, 2007).

En los 2 años que precedieron los alertas de la CSM y la FDA se evidenciaron 23 nuevos usuarios de antidepresivos por 10.000 personas por mes. Esta proporción disminuyó un 33 % en los meses subsiguientes a los avisos del organismo regulador inglés. Las reducciones fueron más marcadas en

ISRS excepto para la fluoxetina y en ISR NorA con una disminución del 54 %. En contraste, los nuevos usuarios de la fluoxetina se incrementaron en un 60 %.

La conclusión de los autores comprueba la disminución de los usos de antidepresivos y alerta sobre las consecuencias aún no conocidas que estas nuevas normativas produjeron y producen sobre la salud de la población infantojuvenil.

Conclusiones

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) no deben ser utilizados para tratar la depresión en niños y adolescentes debido a la falta de eficacia vinculada con el insuficiente desarrollo de los sistemas de neurotransmisión NorA. En tanto, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se deben reservar para depresiones graves. La fluoxetina demostró eficacia y actualmente es la única droga aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión infantojuvenil.

Los tratamientos psicoterapéuticos mostraron efectividad y los cognitivo-conductuales, en particular, son indicados para tratar depresiones leves y moderadas.

Es necesario un estricto monitoreo del paciente luego de comenzada la medicación antidepresiva, con información a los padres y/o pacientes para la detección de la ideación/intento suicida. Es adecuada la utilización de cuestionarios para evaluar la aparición de estas características y realizar el seguimiento.

Una vez iniciada la farmacoterapia, la depresión debe ser tratada como mínimo por un período de 6 a 12 meses.

En relación con el uso de antidepresivos en períodos tempranos de la vida varias cuestiones aparecen aún sin respuesta. Entre otros, se puede mencionar el endofenotipo del paciente que va a presentar idea-

ción suicida con ISRS, la probabilidad de intentos o suicidios consumados luego de la incorporación de la medicación y la relación de los intentos previos/ideación suicida con la predicción del agravamiento de la sintomatología con el uso de la medicación.

Otro aspecto para considerar, que no debiera permanecer sin analizar, es la probabilidad de que los antidepresivos sean prescritos a pacientes con cuadros depresivos graves que, a su vez, pueden tener mayor riesgo de conductas suicidas.

Por otro lado, aún no se ha podido determinar el impacto que produjo la disminución en la prescripción de los ISRS en la población infantojuvenil. Tampoco se han realizado estudios para evaluar la evolución de la ideación suicida que pudo haber apa-

recido luego de la administración del tratamiento farmacológico con ISRS, ni los factores relacionados con el riesgo incrementado de suicidio como la historia familiar, la discontinuación de la medicación por falta de adhesión al tratamiento, el inadecuado seguimiento de las dosificaciones prescritas, los eventos estresantes precipitantes o las conductas de imitación-contagio.

Debido a las serias implicancias en la salud y en calidad de vida de la población infantojuvenil es necesario un estricto control y seguimiento clínico de los pacientes medicados con antidepresivos, así como aunar esfuerzos para llevar adelante ensayos clínicos en poblaciones pediátricas que permitan resolver estos interrogantes.

Referencias bibliográficas

- Ansorge M, Hen R, Gingrich J. Neurodevelopmental origin of depressive disorders. *Curr. Op Pharmacol.* 2007. 7:8-17.
- Axelson D, Birmaher B. A risk-benefit assessment of pharmacotherapies for clinical depression in children and adolescents. *Drug Saf.* 20: 59-75. 1999..
- Bailey D. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in children and adolescent. *Press Med.* 35:1507-15. 2006.
- Bertera H. Depresión en niños y adolescentes. *Psicofarmacología y Neurociencia en Pediatría. Sciens.* 2007. Pag 285.
- Bhatia S, Subhash C, Bhatia M. Childhood and Adolescent Depression. *American Academy of Family Physicians.* 2007. 75(1).
- Brent D, Crumrine P, Varma R, Brwn R, Allan M. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy: a naturalistic follow up. 1990. *Pediatrics* 85(6):1086-91.
- Bridge J, Iyengar S, Salary C, Barbe R, Birmaher B, Pincus H, Ren L, Brent D. Clinical

Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*, April 18, 2007. Vol 297, No. 15.

Brió MC. Controversias y cuestiones éticas con el uso de psicofármacos en niños y adolescentes. *Psicofarmacología y Neurociencia en Pediatría*. 2007. Pag 23.

Bylund D, Reed A. Childhood and adolescent depression: why do children and adults respond differently to antidepressant drugs? *Neurochem Int*. 2007. 51(5):246-53.

Colvis C et al. Epigenetic mechanism and gene networks in the nervous system. *J Neurosci*. 2005. 25(45): 10379-10389.

Cullen K, et al. Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study. *Jaacap*. 2010. 49(2): 173-183.

Diler R, Daviss W, López A, Axelson D, Iyengar S, Birmaher B. Differentiating major depressive disorder with attention deficit hyperactivity disorder. *J Aff Dis*. 2007. 102:125-30.

Disalver S, Henderson-Fuller L, Akiskal H. Occult mood disorders in 104 consecutively presenting children referred for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a community mental health clinic. *J Clin. Psychiat*. 2003. 64:1170-76.

Ettinger A. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 1998. 39:595-99.

Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Greden J. Depression in persons with autism: implications for research and clinical care. *J Autism Dev Disord*. 2002. 32(4):299-306.

Gibbons R, Hur K, Bhaumik D, Mann J. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2005. Vol. 62 (2): 165-172.

Hammad T, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in Pediatric Patients Treated With Antidepressant Drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006. 63:332-339.

Hershel Jick, Kaye J. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*. 2004. 292 (3):338-343.

Jureidini J. The black box warning: decreased prescription and increased youth suicide? Letters to the editor. *Am J Psychiat*. 2007. 164:12.

Kurian B, Ray W, Arbogast P, Fuchs C, Dudley J, Cooper W. Effect of Regulatory Warnings on Antidepressant Prescribing for Children and Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007, 161 (7):690-696.

Lamb D et al. Heritability of anxious-depressive and withdrawn behavior: age-related changes during adolescence. *Jaacap*. 2010. 49(2): 1-8.

Leckman J, King R. A developmental perspective on the controversy surrounding the use of SSRIs to treat pediatric depression. *Am J Psychiatry*. 2007. 164:9.

Leon A. the revised warning for antidepressants and suicidality: unveiling the Black Box of statistical analyses. *Am J Psychiatry*. 164:12. 2007.

Lesch P, Gutknecht L. Pharmacogenetics of serotonin transporter. *Progress in Neuro-*

Psychopharmacol and Biol Psychiat. 2005. 29:1062-73.

Libby A, Brent D, Morrato E, Orton H, Allen R, Valuck R. Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry*. 2007. 164:884-91.

Mann J, Emslie G, Baldessarini R, Beardslee W, Fawcett J, Goodwin F, Leon A, Meltzer H, Ryan N, Shaffer D, Wagner K. ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology*. 2006. 31:473-492.

Miller A. Social neuroscience of child and adolescent depression. *Brain Cogn*. 2007.65:47-68.

Murrin C, Sanders J, Bylund D. Comparison of the maturation of the adrenergic and serotonergic neurotransmitter systems in the brain. Implications for differential drug effects on juveniles and adults. *Biochemical Pharmacology*.2007. 73(1): 225- 236.

Olfson M, Marcus S, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2006.63:865-72.

Olfson M, Marcus S, Shaffer D. Relationship between antidepressants medication treatment and suicide in adolescents. 2003. *Arch Gen Psychiatry* 60:978-982.

Portteus A, Tobey D, Leavey P. The prevalence and use of antidepressant medication in pediatric cancer patients. *J Child Adolesc Psychopharm*. 2006 16:467-73.

Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Depressive Disorders. *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2007. 46:11.

Ptashne M. On the use of the word "epigenetic". *Current Biology*. 2007. 17(7): R236.

Rao U, Hammen C, Polland R. Longitudinal course of adolescent depression: neuroendocrine and psychosocial predictors. *Jaacap*. 2010.49(2): 141-151.

Reed A, Happe K, Petty F, Bylund D. Juvenile rats in the forced-swim test model the human response to antidepressant treatment for pediatric depression. *Psychopharmacology*. 2007. DOI 10.1007/s00213-007-1052-0. Springer.

Safer D, Magno-Zito J. Treatment emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006. 1-2: 159-169.

Simon G, Savarino J, Operskalski B, Wang P. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiat*. 2006. 163: 41-47.

Tiihonen Jari, Lonnqvist J, Walhbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2006. 63:1358-67.

Tsankova(1) N, Renthal W, Kumar A, Nestler E. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007. 8: 355-367.

Tsankova(2) N, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve R, Nestler E. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience*. 2006. 9(4): 519-525.

Usala T, Clavenna A, Zuddas A, Bonati M. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents. *Europ Neuropsychopharmacol*. 2008. 18: 62-73.

Wagner K. An update on depression in children and adolescent. *J Clin Psychiat*. 2008. 69: 1818-1823.

Zieher LM. Neurobiología de la depresión. Hipótesis de redes. *Psicofarmacología y Neurociencia en Pediatría*. ScienS. Buenos Aires. 2007. Pag 285.

Zieher LM, Guelman L. La epigénesis cromatínica y su relevancia en las conductas complejas y en las patologías psiquiátricas. *Psicofarmacología*. ScienS. Buenos Aires. 2006. 6(37): 7-12.

Distimia

Adriana Sánchez Toranzo, Federica Hansen

Resumen

La distimia es un trastorno psicopatológico subdiagnosticado que produce deterioro en el área laboral social y familiar, proporcionando una baja calidad de vida. Es frecuente el abordaje terapéutico erróneo por parte de médicos generalistas como de profesionales de salud mental, que generan un incremento del deterioro y progresión del cuadro.

Las variables pronósticas desfavorables se asocian con el inicio temprano de la enfermedad, la presencia de antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo y en el Eje II.

En función de la influencia ambiental, tienen peor pronóstico aquellos pacientes que hayan padecido abuso sexual, historia de traumas en la infancia, vínculo materno-infantil pobre, mala relación parental temprana, antecedentes familiares de abuso de drogas, presencia de estrés crónico y bajos niveles de educación.

Dentro del cuadro clínico de distimia se reconocen dos endofenotipos diferentes caracterizados por variables en la modalidad de afrontamiento de los pacientes y en la presencia o no de ansiedad como síntoma capital; estos son "distimia ansiosa" y "distimia anérgica". Cada uno de ellos presenta síntomas clínicos diferentes que responden a desregulación de diferentes neurotransmisores y, por lo tanto, responden a tratamientos psicofarmacológicos y psicoterapéuticos específicos.

Introducción: acerca de la distimia

La distimia o trastorno distímico es un desorden del estado del ánimo caracterizado por una alteración crónica y variable en el humor, con fluctuante disforia que puede intercalarse por períodos breves de un estado de ánimo normal.

En la población general la distimia se presenta con una prevalencia aproximada de 3 %, convirtiéndose así en un problema de orden público en la salud mundial; sobre todo debido a que por lo general el cuadro tiende a ser subdiagnosticado, a pesar de que se presenta a modo de primera consulta en los centros primarios de salud con

una prevalencia de 3,5 % al 15 % [Jonas y col., 2003; Sansone y Sansone, 1977].

La población estimada que tiene distimia incluye niños y adolescentes en un 0.6 a 4.6 %, quienes en la edad adulta manifiestan una altísima probabilidad de padecer, al menos, un episodio depresivo mayor [Keller, 1994; Nobile y col., 2003].

Aunque en la distimia es característico el trastorno del estado de ánimo moderado, más del 75 % puede padecer síntomas exacerbados y cumplir así con criterios para el diagnóstico de depresión mayor. Este fenómeno se denomina "depresión doble" [Klein y col., 2006].

La prevalencia, factores de riesgo, rasgos clínicos y pronóstico pueden variar con la edad. Si bien la distimia predomina en mujeres, es menos frecuente en la medida que se envejece, aumentando en estos casos la aparición de depresión mayor. Este cambio es poco favorable en cuanto a pronóstico si no se realiza el tratamiento pertinente de manera temprana (Beekman y col., 2004; Devanand y col., 2004).

Motivos de consulta

La consulta del paciente distímico generalmente se presenta de manera indirecta, la persona no manifiesta síntomas de orden psiquiátricos llamativos y tampoco lo hace con un profesional de la salud mental en primera instancia. Por lo general, en estos casos, el médico no identifica un diagnóstico dentro de una entidad definida y resuelve momentáneamente la demanda con tratamientos paliativos de orden sintomático. Esto indica, inequívocamente, la ignorancia de parte de los profesionales generalistas sobre la posibilidad de realizar un diagnóstico del cuadro como la entidad psicopatológica de trastorno distímico a corto plazo.

Es de observar que la población general conoce términos diagnósticos psicopatológicos que están ampliamente difundidos. Es frecuente encontrar el uso en medios de difusión de términos como "depresión", "ataques de pánico", "bipolar", "autista", "psicótico", "esquizofrénico", etcétera; distimia, en cambio, es una palabra absolutamente desconocida.

Los pacientes suelen consultar en primera instancia a un médico clínico por diversos síntomas que se sostienen en el tiempo, por lo general el cansancio, escasa energía vital, aumento de peso, fatiga física, alteraciones en el sueño, entre otros. Luego de un examen físico exhaustivo y de

laboratorio con resultados dentro de los índices normales, la probable y nefasta indicación terapéutica es que se indique una benzodiazepina para mejorar el descanso nocturno y/o un complejo vitamínico de precio elevado que poco favorecerá la resolución del caso.

La segunda instancia de consulta se realiza luego del fracaso del tratamiento clínico, cuando la progresión del cuadro involucra los vínculos sociales y/o laborales de la persona. Es en este momento cuando se llega a la conclusión de que el cuadro es "psicológico" y que el paciente debe realizar una consulta a un profesional experto en psicoterapias. En esta segunda etapa es frecuente encontrarnos nuevamente con la prescripción de un tratamiento incompleto que, si bien ayudará al individuo mucho más que el primero, generará por momentos la ilusión de una cura definitiva del cuadro pudiendo devenir en el alta del tratamiento psicoterapéutico, y a largo plazo vuelve la sensación de recaída.

A esa altura de las circunstancias y del tiempo transcurrido variará el próximo motivo de consulta al psicoterapeuta, la propuesta nuevamente será otro período de psicoterapia hasta resolver el problema actual. Estos ciclos pueden llegar a conformar un modo de tratamiento crónico que puede considerarse, a estas alturas de los avances en conocimientos de las Neurociencias, un claro caso de iatrogenia. Si consideramos que un tratamiento terapéutico de cualquier índole debe tener como principal objetivo dar una resolución eficaz al motivo de consulta del paciente, con los recursos terapéuticos actualizados, es claro que tratamientos psicoterapéuticos de varios años de duración, que resuelven parcialmente la problemática del paciente y que dejan librada la patología al proceso de libre evolución de la enferme-

FIGURA 1

Motivos de consulta al médico generalista
<ul style="list-style-type: none"> • Derivación del médico clínico o especialista. • Deterioro en las relaciones familiares, laborales y/o sociales. • Ánimo depresivo. • Síntomas emocionales: ansiedad, angustia, tristeza, abatimiento. • Dificultad para resolver problemas. • Anhedonia. • Trastornos del sueño, generalmente insomnio tardío. • Incapacidad de dominar el pensamiento, rumiación. • Pensamientos negativistas, pesimismo. • Abuso de alcohol, drogas y/o automedicación con psicofármacos.

dad con consecuente deterioro en el tiempo, no es justamente el mejor tratamiento que se pueda implementar [Chappa, 2003; Sansone y Sansone, 2009; Simon, 2002].

Etiología

Si bien no existen datos concretos que develen cuál es la causa biológica que genera el trastorno distímico, se confirman diferentes y variadas alteraciones dentro de los pacientes con este diagnóstico, que pueden relacionarse con la clínica y heterogeneidad etiológica asociada con este cuadro psicopatológico.

Las alteraciones incluyen irregularidades neurovegetativas como, por ejemplo, evidencias de disfuncionalidad en patrón del sueño polisomnográfico [DSM IV-TR, 2000].

La disfunción serotoninérgica delata una menor tasa de recaptación del neurotransmisor [Ravindran y col., 1994] y de la actividad plaquetaria de la monoaminoxidasa (MAO), sobre todo en pacientes mujeres o con ideación suicida, que en caso de presentarse esta alteración es un indicador de riesgo [Tripodianakis y col., 1998].

La distimia, como la depresión mayor, puede estar asociada a alteraciones de la

FIGURA 2

Motivos de consulta al especialista en salud mental
<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos del sueño, generalmente insomnio tardío. • Anhedonia y falta de interés sexual. • Pérdida de apetito. • Aumento o pérdida de peso. • Malestar físico variable: síntomas gastrointestinales, dolores musculares, contracturas, cefaleas, trastornos respiratorios.

inmunidad y las citocinas. Se dispone de datos en cuanto al impacto de este trastorno sobre la inmunidad crónica. La producción de linfocitos se encuentra reducida en los pacientes con distimia en mayor proporción que en pacientes con diagnóstico de depresión mayor. Otra característica curiosa es el aumento de linfocitos T-killer que se asocia probablemente a la presencia de síntomas neurovegetativos, particularmente las alteraciones del apetito. La cronicidad del cuadro anímico es probablemente el factor clave de la promoción de los trastornos inmunológicos [Zaharia y col, 2000].

La producción de interleucinas-1 (IL-1 β) e interleucina-2 (IL-2) se encuentra alterada debido a la circulación elevada de ACTH, cortisol y norepinefrina. La producción de IL-1 β aumenta en los pacientes distímicos y tiene una alta correlación con la edad de aparición y duración de la enfermedad; en contraste la producción de IL-2 se ve reducida, esto último relacionado a los niveles de norepinefrina plasmáticos [Anisman y col, 1999].

Otro dato para tener en cuenta al momento de realizar el diagnóstico son los antecedentes familiares de distimia, que indican un cierto grado de susceptibilidad genética, que asociados a factores psicosociales desfavorables como estrés en la infancia, aislamiento, etcétera, contribuyen a la aparición del trastorno.

Diagnóstico

Parece indudable que los síntomas que conforman el cuadro de distimia se presentan con regularidad en diferentes personas. Esto hizo posible que, al día de hoy, tengamos un listado de síntomas definidos para hacer un diagnóstico certero. Repasando los criterios según el DSM IV-TR vemos que se dividen en dos grupos:

- Criterio A

Estado de ánimo crónicamente depresivo (tristeza) la mayor parte del día, la mayoría de los días **durante al menos 2 años**.

- Criterio B

Deprimido + 2 ó más síntomas: pérdida o aumento de apetito, insomnio o hipersomnia, falta de energía o fatiga, baja autoestima, dificultad para concentrarse o tomar decisiones y/o sentimientos de desesperanza.

La persona durante los **2 primeros años no ha estado sin síntomas** del criterio A y B **más de 2 meses seguidos**. Tener en cuenta también, que para llegar al diagnóstico de esta entidad, deben descartarse los diagnósticos diferenciales como: Episodio depresivo mayor que se haya presentado durante los 2 primeros años, o crónico o en remisión parcial. **Trastorno bipolar**, al no haber tenido nunca un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco; como tampoco reunir criterios para el diagnóstico de **Trastorno ciclotímico**. No aparece exclusivamente en el transcurso de un **Trastorno psicótico crónico**, ni es consecuencia de **Efectos fisiológicos directos de una sustancia o enfermedad médica**.

Lo penoso de este cuadro es que **los síntomas deben causar un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo**, que es lo que generalmente marca el motivo de consulta para comenzar un costoso, y poco eficaz a largo plazo,

camino de prolongadas psicoterapias.

Es preciso especificar también si esta patología es de origen temprano (inicio antes de los 21 años) o de origen tardío (a los 21 años o con posterioridad), ya que este dato influye en el pronóstico [Akiskal, 1997; DSM-IV-TR, 2004; Brunello y col., 1999; Sansone y Sansone, 2009; Savitz y col., 2008].

Distimia en niños y adolescentes

Dentro de los criterios diagnósticos del DSM IV-TR se hace hincapié en la distinción de la edad de comienzo de aparición de los síntomas. Esta consideración se realiza por ser su implicancia clínica significativa. Los pacientes con aparición temprana del trastorno muestran una mayor comorbilidad con otros diagnósticos incluidos en el Eje I como trastorno depresivo mayor, fobia social y trastornos de angustia; en Eje II sobre todo de Cluster B (por ejemplo, desórdenes *borderline* e histriónico de la personalidad) y de Cluster C (por ejemplo, personalidad dependiente y evitativa), entre otros [Barzega y col., 2001; Garyfallos y col., 1999]. Los pacientes muestran menor resiliencia psicológica, tienen mayor carga familiar en la probabilidad de aparición de trastornos del estado de ánimo, [Klein y col., 1988] como también historia temprana de abuso de sustancias y mayor facilidad de padecimiento de enfermedades cardiovasculares [Devanand y col., 2004; Klein y col., 1999]. Otra característica se expresa en la modalidad de afrontamiento, los pacientes con un origen temprano de la enfermedad utilizan mecanismos relacionados con el estrés para el afrontamiento y resolución de problemas [Ravindran y col., 1996]; también hay evidencias de que estos pacientes presentan una mayor probabilidad de mostrar resultados patológicos en los test de supresión de dexametasona y prueba de TRH

(McCullough y col., 1990). Estos marcadores biológicos indican que en el cuadro de origen en la infancia y la adolescencia es más difícil obtener resultados favorables en los tratamientos (Sansone y Sansone, 2009). Está implícito un incremento significativo en el costo económico de asistencia *per cápita* dentro de esta población (Barbui y col., 2006).

El cuadro clínico en la infancia muestra que los niños distímicos tienen una edad de comienzo más temprana del trastorno de los que sufren depresión mayor. Los síntomas predominantes son: bajos índices de anhedonia y sintomatología neurovegetativa. Es de destacar que los síntomas depresivos leves y crónicos condicionan significativamente la adaptación social y la autoimagen, rasgos que se vuelven significativos en prepuberes (Jonas y col., 2003). Durante la adolescencia, es característico de la distimia el antecedente de una relación parental conflictiva como causa asociada a la aparición de los síntomas. La distimia impacta desfavorablemente en el desarrollo psicosocial de los jóvenes, a semejanza de los que presentan cuadros de depresión mayor (Nobile y col., 2003).

Al tratarse de una patología de posible aparición temprana y de características crónicas, inevitablemente influye en la formación de la personalidad del individuo. Se observan profundas perturbaciones en la imagen de sí mismo y de la autoestima; además, al ignorar que se padece un trastorno, la persona interpreta la disfuncionalidad y el bajo rendimiento como parte de su incapacidad personal. La visión del mundo que los rodea es distorsionada. Se interpreta el entorno como amenazante y dificultoso al sentirse con menos recursos que otras personas para enfrentar las situaciones adversas. Todo esto trae aparejado, inevitablemente, una actitud de aisla-

miento que genera limitaciones en el desempeño social, interpersonal y vocacional. El deterioro y las consecuencias negativas serán cada vez más importantes en la medida que el tiempo pase sin que se realice un diagnóstico y tratamiento adecuados (Keller, 1994).

Comorbilidad

El trastorno distímico presenta una alta frecuencia de comorbilidad con otros cuadros psiquiátricos, siendo poco común el cuadro de distimia pura (Autonell y col., 2007). Los síndromes más frecuentes de asociación con el diagnóstico de distimia son el trastorno depresivo mayor (> 75 %), trastornos de ansiedad (> 50 %), trastornos de la personalidad (20 a 40) con una frecuencia mayor en la distimia temprana o en los pacientes que fueron víctimas de abuso o maltrato, desorden somatomorfo (2.8 % a 45.2 %) y al abuso de sustancias (>50 %) (Sansone y Sansone, 2009; Sansone y Correll, 2005; Klein y col., 2000).

Endofenotipos de distimia

Llamamos "características endofenotípicas" a los rasgos clínicos diferentes dentro de un mismo trastorno, que surgen a partir de la interrelación entre determinada genética y la influencia ambiental (Gottesman y Gould, 2003; Serratti y col., 1999; Niculescu y Akiskal, 2001).

En la distimia llama poderosamente la atención que, entre las personas con los suficientes síntomas como para definir el diagnóstico de manera indudable, se pueden observar diferencias en un síntoma central de esta patología que es la mala adaptativa modalidad de afrontamiento, es decir, en los cambios en el humor ante la adaptación para modificar condiciones internas o externas. La diferencia en la modalidad de afrontamiento es el predomi-

nio o no de ansiedad como síntoma capital, que dan lugar a dos endofenotipos dentro de esta patología. Por un lado, la llamada "distimia ansiosa" (con ansiedad) y por otro la "distimia anérgica" (sin ansiedad). El cuadro clínico entre uno y otro difiere notablemente, como también la respuesta farmacológica de una misma droga entre diferentes individuos, siendo esta una de las causales de frecuentes fracasos en los tratamientos (Niculescu y Akiskal, 2001).

Distimia ansiosa

El cuadro clínico del endofenotipo ansioso tiene como característica un perfil de síntomas relacionados con los de tipo serotoninérgico/adrenérgico. Este déficit traerá aparejado un aumento de "síntomas o afectividad negativa", predominando, además del ánimo depresivo; mayor irritabilidad, enojo, miedo y ansiedad (Sthal, 2008). Es más frecuente en mujeres y más allá de la ansiedad se suma la presencia de conductas impulsivas, hipersensibilidad al rechazo interpersonal, inseguridad, baja autoestima y sueño insatisfactorio con frecuentes despertares sobre todo en fase tardía. No es extraña la ideación suicida y pueden, eventualmente, cometer intentos de tipo dramáticos aunque no necesariamente letales. Este cuadro puede fácilmente ser rotulado como Eje II de *Cluster B* o *C* equivocando el diagnóstico. Afortunadamente, estos pacientes tienen la capacidad de pedir ayuda de manera directa o indirecta lo que facilita el ingreso a una instancia terapéutica (Niculescu y Akiskal, 2001).

En este endofenotipo el predominio de ansiedad determina una respuesta fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal ante el estrés (Serratti y col., 2006). Se observa una hiperfunción del eje que aumenta considerablemente los niveles de cortisol libre y se produce, como es sabido,

regresión dendrítica, inhibición de la neurogénesis y mayor sensibilidad a las noxas. Se generan —a nivel del hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal— neuronas francamente menos resilientes. Estas modificaciones histológicas serán la base para el desarrollo de cambios somáticos-psicológicos-conductuales que devienen en patologías como depresión, trastornos de ansiedad y envejecimiento cerebral con deterioro cognitivo precoz (Feijo Mello y col., 2007).

A partir del perfil sintomático es muy frecuente que los pacientes acudan a la automedicación con ansiolíticos, el abuso de marihuana, opiáceos y/o alcohol (conductas también asociadas a variables polimórficas del transportador de serotonina) (Gorwood y col., 2004; Murphy y col., 2004; Le-Niculescu y col., 2008; Dixit y Crum, 2000), y también la utilización de la comida o el sexo como manera de calmar esa ansiedad; lo que en muchos casos, llega a generar el desarrollo de comportamientos bulímicos asociados a un considerable aumento de peso. La mayor predisposición a abusar de actividades que puedan otorgar recompensa, como el juego o las compras fuera de los límites saludables, es parte de las conductas utilizadas por los pacientes para sentirse mejor (Niculescu y Akiskal, 2001).

Al estar más involucrada la regulación serotoninérgica es probable que desempeñe algún papel las variaciones polimórficas del transportador de serotonina, cuya evidencia es clara en depresión mayor y síndrome premenstrual (Murphy y col., 2004; Suomi, 2006; Praschak-Rieder y col., 2002; Wang y Sadée, 2006; Serratti y col., 2006).

En cuanto al tratamiento psicofarmacológico, los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) son los fármacos de primera elección implementándolos a largo

plazo (Niculescu y Akiskal, 2001; Sullivan y col., 2003). El tiempo de duración de la farmacoterapia, si bien no está del todo establecida, la indicación de forma crónica es necesaria en la mayoría de los casos, y pueden modificarse las dosis según el transcurso de la evolución (Sansone y Sansone, 2009). Hay que tener en cuenta dentro de este endofenotipo, sobre todo cuando la patología es del tipo origen temprano (manifestación antes de los 21 años), que por altas dosis de antidepresivos pueden producir un estado paradójico de aumento de ansiedad con semejanza al cuadro de trastorno bipolar II. Con el tiempo, estos pacientes van desenmascarando el cuadro, en cuyo caso será necesario el uso de estabilizantes del estado de ánimo (Niculescu y Akiskal, 2001; Savitz, 2008).

El tratamiento psicoterapéutico deberá orientarse a disminuir principalmente los "sentimientos negativos" tratando de aliviar la tristeza, la ansiedad, la irritabilidad, el miedo, la desesperanza y la hostilidad. Las orientaciones psicoterapéuticas más probadas en cuanto a la eficacia en estos cuadros son la cognitivo conductual, la interpersonal y la de resolución de problemas, y también puede incluir la modalidad de grupo (Dunner, 2005; Markowitz, 2003; McCullough, 1991; Hellerstein y col., 2001; Willams y col., 2000).

Distimia anérgica

La característica clínica del endofenotipo anérgico de la distimia difiere principalmente por el predominio de la sensación de baja energía, reactividad retardada, inercia psicomotora y movimientos lentos. Este cuadro, sumado a la sensación importante de anhedonia hace que el cuadro se confunda con el de síndrome de fatiga crónica; la impulsividad en este caso es baja. Este endofenotipo es más propenso a procesar

el pensamiento con mayores distorsiones cognitivas, así como en quienes lo padecen se observa una tendencia a frecuentes fracasos en sus emprendimientos. La autoestima es baja y, por lo general, hay una marcada imposibilidad a la hora de pedir ayuda, por lo que ante la presencia de ideas de muerte la proporción de suicidios concretados es mucho mayor (Niculescu y Akiskal, 2001). El perfil sintomático infiere un predominio de base dopaminérgico/noradrenérgico, motivo por el cual muchas veces se observa una evolución desfavorable al momento de implementar el tratamiento farmacológico con IRSS. El déficit de dopamina/noradrenalina generan una disminución de los "síntomas o afectividad positiva" predominando, entonces, el ánimo depresivo, la falta de energía, la apatía, la baja autoestima y la tristeza (Sthal, 2008). Es frecuente el abuso de sustancias como cafeína y nicotina en forma diaria, como también el consumo de cocaína o metanfetamina, sustancias que utilizan los pacientes para obtener alivio rápido de los síntomas y optimizar el rendimiento social y laboral.

El tratamiento psicofarmacológico difiere radicalmente con la indicación "clásica" de uso de IRSS como tratamiento de primera elección en la distimia. El *target* en este endofenotipo es la modulación de la dopamina/noradrenalina, debiendo indicar, en primera instancia, el uso de drogas que eleven los niveles de estos neurotransmisores como el bupropión, la venlafaxina, los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos, como la amisulprida (Niculescu y Akiskal, 2001).

Bupropión: es la droga que se propone para el inicio de los tratamientos. Al ser un inhibidor de la recaptación de la dopamina y la noradrenalina, produce el antagonismo necesario para obtener mejoría en el esta-

do de ánimo. El metabolito activo + enantiómero δ -hidroxi-bupropión (radafaxine), tiene una potente acción también sobre noradrenalina y dopamina. Este antidepresivo, entonces, resulta ser un eficaz agente terapéutico para la distimia anérgica. La ventaja de presentar menos somnolencia, disfunción sexual y aumento de peso es otro aspecto para tener en cuenta a la hora de elegirlo como droga de primera elección (Jefferson, 2008; Thase y col., 2005).

Inhibidores selectivos con acción dual (NA-5-HT): la venlafaxina en bajas dosis presenta selectividad en cuanto a la acción serotoninérgica, en cambio en dosis elevadas, aunque con menos potencia, bloquea la recaptación noradrenérgica. La regulación indirecta sobre la liberación de dopamina produce un incremento de este neurotransmisor en la corteza prefrontal, disminuye su recaptación presináptica, y como los niveles necesarios de DA para ejercer su acción no son elevados, este aumento alcanza para la mejoría terapéutica (Sthal, 2008).

La venlafaxina, en comparación con los IRSS (fluoxetina, sertralina, paroxetina y citalopam), muestra una significativa superioridad de aproximadamente un 11 % a 9 %, así como que, dentro de los IRSS, la fluoxetina tiene una diferencia pequeña a favor de ésta con respecto a la sertralina, la paroxetina o el citalopram (Nemeroff y col., 2008).

Es evidente que el tratamiento con antidepresivos duales (SNRI) tienen una respuesta más efectiva que los IRSS (Papakostas y col., 2007; Thase y col., 2006; Entsuah y col., 2001; Papakostas y col., 2008).

Amisulprida: una propuesta novedosa para este endofenotipo es la de la utilización de amisulprida en algunos casos. Esta droga es un antipsicótico atípico del grupo de las benzamidas, con afinidad por los receptores D2-D3 específicamente. A bajas dosis produce bloqueo D2 presináptico,

umentando el tono dopaminérgico a través del estímulo de liberación de este neurotransmisor (Montgomery, 2002).

Si bien la amisulprida es sugerida para el tratamiento de síntomas negativos en la esquizofrenia, últimamente también se la prueba en el tratamiento de la distimia pura y la depresión doble, observándose una significativa eficacia sobre todo en la mejoría de síntomas característicos de la hipodopaminergia (Pani, Gessa y col., 2002). En relación a los IRSS la amisulprida es significativamente mejor que la sertralina en las primeras semanas de tratamiento, las dos drogas tienen una igualdad de eficacia a las 12 semanas (Amore y Jori, 2001). Con la fluoxetina aumenta la proporción de náuseas, dispepsia, anorexia e insomnio con este IRSS y, predomina el perfil de efectos adversos endocrinológicos en mujeres con la amisulprida (Smeraldi, 1998). Con paroxetina se ve eficacia semejante al comienzo del tratamiento, la combinación con amisulprida mejora notoriamente el área psicosocial, por lo general muy afectada en esta patología (Rocca, Fonzo y col., 2002; Rocca y Marchiaro, 2002). La comparación con la acetyl-L-carnitina (ALCAR) durante 12 semanas mostró una mejoría considerable pero, el ALCAR presenta, con el tiempo, el fenómeno de tolerancia y no es recomendable para el uso en tratamientos prolongados (Zanardi y Smeraldi, 2006). La amisulprida, en comparación con amineptino, muestra una mejor adhesión al tratamiento al no producir sensación de nerviosismo e insomnio (Boyer y col., 1999).

Aripiprazol: este antipsicótico también puede emplearse por su perfil dopaminérgico. El uso de antipsicóticos atípicos se implementa a fin de potenciar los tratamientos antidepresivos en caso de respuesta parcial y resistencia al fármaco (Pae

y col., 2008).

IRSS: fueron evaluados para este endofenotipo, como una alternativa de segunda línea. El escitalopram mostró una eficacia semejante al bupropión pero aparecen con mayor frecuencia efectos adversos en el terreno sexual (Dhillon y col., 2008).

El tratamiento psicoterapéutico deberá orientarse a potenciar principalmente los "sentimientos positivos", que en el caso de la distimia anérgica están disminuidos, para generar mayor entusiasmo, energía, concentración, pensamientos optimistas, sentimientos de placer y buen humor. Son también la orientación cognitivo conductual, la interpersonal o de la resolución de problemas las más adecuadas.

Es fundamental tener en cuenta que el tratamiento de la distimia para ambos endofenotipos debe contemplar los objetivos generales de cualquier otro tratamiento psiquiátrico. En primera instancia, el de mantener niveles óptimos de síntesis de factores neurotróficos cerebrales, principalmente el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), para garantizar la inducción del crecimiento neuronal, el aumento de la liberación de los neurotransmisores y la participación en fenóme-

nos plásticos, como la remodelación sináptica, el aumento de conexiones intraneuronales, la diferenciación del crecimiento neuronal y el aprovechamiento del efecto protector ante sustancias neurotóxicas que generan una notable diferencia en el tiempo de supervivencia neuronal.

En segunda instancia, evitar la probabilidad de padecer por lo menos un episodio depresivo mayor en la edad adulta por deterioro neuronal y progresión de la enfermedad.

En tercera instancia, prevenir el aumento de la prevalencia de enfermedad cerebrovascular, como también en distimias de origen temprano el riesgo de desarrollar adicciones (Baune y col., 2006; Larson y col., 2001).

Una de las consecuencias más graves del tratamiento inadecuado del trastorno distímico son los gastos económicos obvios e injustificados que se generan tanto para el sistema de salud como para el paciente, como la deficiente calidad de vida por baja productividad social y laboral.

Curso y pronóstico

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con distimia muestra, a pesar de las diferencias metodológicas utilizadas

FIGURA 3

Cuadros clínicos de los endofenotipos de distimia

Distimia anérgica	Distimia ansiosa
<ul style="list-style-type: none"> • Movimientos lentos • Reactividad retardada • Baja impulsividad • Baja energía • Anhedonia • Inercia psicomotora • Se confunde con síndrome de fatiga crónica • fracasos frecuentes • Mayores distorsiones cognitivas • No piden ayuda • Mayor proporción de suicidios concretados 	<ul style="list-style-type: none"> • Inseguridad y baja autoestima • Impulsividad • Hipersensibles al rechazo interpersonal • Sueño insatisfactorio con frecuentes despertares • Comúnmente rotulados como Eje II Cluster B o C • Piden ayuda de manera directa o indirecta • Intentos suicidas dramáticos aunque no necesariamente letales • Más frecuente en mujeres

para los estudios, una coincidencia en el devenir de los síntomas de este trastorno (Klein y col., 2006).

La comorbilidad con síndrome depresivo mayor es alta y el riesgo aumenta para los pacientes con resultados poco satisfactorios en los tratamientos (Hybels y col., 2005).

Las variables pronósticas desfavorables se asocian con el inicio temprano de la enfermedad, la presencia de antecedentes familiares no sólo de trastornos del estado de ánimo, sino también de trastornos en el Eje II (Flory y col., 2002; Durbin y col., 2000; Tyrer y col., 2004).

En relación a la influencia ambiental, tienen pronóstico más desfavorables aquellos pacientes que hayan padecido abuso sexual, historia traumas en la infancia, vínculo materno-infantil pobre, mala relación parental temprana, antecedentes familiares de abuso de drogas, presencia de estrés crónico y bajos niveles de educación (Gopinath y col., 2007; Hayden y col., 2001; Klein y col., 2008; Subodh y col., 2008; Rashed y col., 2001).

Los pacientes con antecedentes y pronósticos desfavorables tienen respuesta

pobre y baja adhesión en los tratamientos, mayor probabilidad de padecer episodios de depresión doble, pobre calidad de vida y una respuesta exacerbada al estrés (Klein y col., 2008).

Conclusiones

La distimia es una patología generalmente subdiagnosticada y/o deficientemente tratada por los médicos generalistas, como también por profesionales de la salud mental.

Este trastorno produce un alto índice de deterioro de la calidad de vida de las personas que la padecen, que pueden evitarse en caso de implementar una terapéutica psicofarmacológica y psicoterapéutica adecuadas.

Según la modalidad de afrontamiento y la variación de respuesta farmacológica, se distinguen dos endofenotipos diferentes: distimia ansiosa y distimia anérgica.

El tratamiento psicofarmacológico varía según el endofenotipo, ya que cada uno tiene bases biológicas diferentes y, si no considerar este aspecto, hay mayor probabilidad de fracasos terapéuticos.

Bibliografía

1. Akiskal HS. Dysthymia: clinical and external validity. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89 Suppl 383: 19-23.
2. Akiskal HS. Overview of chronic depression and their clinical management. En: Akiskal HS, Cassano G, editors. *Dysthymia and the spectrum of chronic depression*. The Guilford Press; 1997. p.1-35.
3. American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc 2000.

4. Amore M, Jori MC, AMISERT Investigators. Master response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(6):317-24.
5. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry* 1999 Mar; 4(2):182-88.
6. Autonell J, Vila F, Pinto-Meza A, Vilagut G, Codony M, Almansa J, et al. One year prevalence of mental disorders comorbidity and associated sociodemographic risk factors in the general population of Spain. (Results of the ESEMeD-Spain study). *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:4-11.
7. Barbui C, Motterlini N, Garattini L. Health status, resource consumption, and costs of dysthymia [A multi-center two-year longitudinal study]. *J Affect Disord* 2006; 90:181-86.
8. Barzega G, Maina G, Venturello S, Bogetto F. Dysthymic disorder: clinical characteristics in relation to age at onset. *J Affect Disord* 2001; 66:39-46.
9. Baune BT, Adrian I, Arolt V, Berger K. Associations between major depression, bipolar disorder, dysthymia and cardiovascular diseases in the general adult population. *Psychother Psychosom* 2006; 75(5):319-26.
10. Beekman AT, Deeg DJ, Smith JH, Comijs HC, Baam AW, de Beurs E, et al. Dysthymia in late life: a study in de community. *J Affect Disord* 2004 Sep; 81(3):191-99.
11. Boyer P, Lecrubier Y, Stella-Bourdillon A, Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 1999; 39(1):25-32.
12. Brunello N, Akiskal H, Boyer P, Gessa GL, Howland RH, Langer SZ, et al. Dysthymia: clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas. *J Affect Disord* 1999 Jan-Mar; 52(1):257-90.
13. Camillero M. Is there SERT-ain association with IBS? *Gut* 2004; 53(10):1396-99.
14. Chappa HJ. Diagnóstico de distimia. En: *Distimia y otras depresiones crónicas. Tratamiento psicofarmacológico y cognitivosocial*. Editorial Médica Panamericana; 2003. p.23-33.
15. De Lima MS, Moncrieff J. Drug versus placebo for dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001130.
15. De Lima MS, Hotopf M. Benefits and risks of pharmacotherapy for dysthymia: a systematic appraisal of the evidence. *Drug Saf* 2003; 26(1):55-64.
16. Devanand DP, Adorno E, Cheng J, Burt T, Pelton GH, Roose SP, et al. Late onset dysthymic disorder and major depression differ from early onset dysthymic disorder and major depression in early outpatients. *J Affect Disord* 2004 Mar; 78(3):259-67.
17. Devanand DP, Adorno E, Cheng J, et al. Late onset dysthymic disorder and major depression differ from early onset dysthymic disorder and major depression in elderly outpatients. *J Affect Disord* 2004; 78:259-67.
18. Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of this use in management of major depressive disorder. *Drugs* 2008; 68(5):653-89.
19. Dixit AR, Crum RM. Prospective study of depression and the risk of heavy alcohol use in

women. *Am J Psychiatry* 2000; [157]:751-8.

20. Dunner DL. Dysthymia and double depression. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17:3-8.

21. Durbin CE, Klein DN, Schwartz JE. Predicting the 2 1/2-year outcome of dysthymic disorder: the role of childhood adversity and family history of psychopathology. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:57-63.

22. Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(11):869-77.

23. Feijo Mello A, Juruela MF, Carmine MP, Tyrka AR, Lawrence HP, Carpenter LL, et al. Depression and stress: is there an endophenotype? *Rev. Bras. Psiquiatr* 2007; 29(1):13-18.

24. Flory V, Vance AL, Birtleson P, Luk ES. Early-onset dysthymic disorder in children and adolescents: clinical implications and future directions. *Child Adolesc Ment Health* 2002; 7:79-84.

25. Gopinath S, Katon WJ, Russo JE, Ludman EJ. Clinical factors associated with relapse in primary care patients with chronic or recurrent depression. *J Affect Disord* 2007; 101:57-63.

26. Gorwood P, Lanfumey L, Hamon M. Alcohol dependence and polymorphisms of serotonin-related genes. *Med Sci (Paris)* 2004; 20(12):1132-8.

27. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636-45.

28. Garyfallos G, Adamopoulou A, Karastergiou A, Voikli M, Sotiropoulou A, Donias S, et al. Personality disorders in dysthymia and major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:332-40.

29. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(10):1765-81

30. Hayden EP, Klein DN. Outcome of dysthymic disorder at 5-year followup: the effect of familial psychopathology, early adversity, personality, comorbidity, and chronic stress. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1864-70.

31. Hybels CF, Blazer DG, Steffens DC. Predictors of partial remission in older patients treated for major depression: the role of comorbid dysthymia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:713-21.

32. Jefferson JW. Bupropion extended-release for depressive disorders. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(5):715-22.

33. Jonas BS, Brody D, Roper M, Narrow WE. Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003 Nov; 38(11):618-24.

34. Keller MB. Dysthymia in clinical practice: course, outcome and impact on the community. *Acta Psychiatry Scand Suppl* 1994; 383:24-34.

35. Kirchheiner J, Gründermann D, Schömig E. Contribution of allelic variations in transporters to the phenotype of drug response. *J Psychopharmacol* 2006; 20(4):27-32.

36. Klein DN, Shankman SA, Rose S. Dysthymic disorder and double depression: prediction of 10-year course trajectories and outcomes. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 408-15.

37. Klein DN, Shankman SA, Rose S. Ten-Year perspective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *Am J Psychiatry* 2006 May; 162:872-80.

38. Klein DN, Schatzberg AF, McCullough JP, et al. Early- versus late-onset dysthymic disorder: comparison in out-patients with superimposed major depressive episodes. *J Affect Disord* 1999; 52:187-96.
39. Klein DN, Schwartz JE, Rose S, Leader JB. Five-year course and outcome of dysthymic disorder: a prospective, naturalistic follow-up study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:931-9.
40. Klein DN, Taylor EB, Dickstein S, Harding K. The early-late onset distinction in DSM-III-R dysthymia. *J Affect Disord* 1988;14:25-33.
41. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke. Thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001; 32:1979-83.
42. Le-Niculescu H, McFarland MJ, Ogden CA, Balaraman Y, Patel S, Tan J, et al. Phenomic, convergent functional genomic, and biomarker studies in a stress-reactive genetic animal model of bipolar disorder and co-morbid alcoholism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B(2):134-166.
43. Malhotra AK, Murphy GM Jr., Kennedy JL. Pharmacogenetics of Psychotropic Drug Response. *Am J Psychiatry* 2004 May; 161:780-96.
44. McAlpine DE, O'Kane DJ, Black JL, Mrazek DA. Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(9):1065-8.
45. McCullough JP, Braith JA, Chapman RC, et al. Comparison of early and late onset dysthymia. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:577-81.
46. Markowitz JC. Interpersonal psychotherapy for chronic depression. *J Clin Psychol* 2003; 59:847-58.
47. Montgomery SA. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(4):9-17.
48. Murphy DL, Lerner A, Rudaick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Molecular Interventions* 2004; 4:109-23.
49. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008 Feb; 63(4):424-34.
50. Niculescu AB III, Akiskal HS. Proposed endophenotypes of dysthymia: evolutionary, clinical and pharmacogenomic considerations. *Molecular Psychiatry* 2001; 6:363-6.
51. Nobile M, Cataldo GM, Marino C, Molteni M. Diagnosis and treatment of dysthymia in children and adolescent. *CNS Drugs* 2003; 17(13):927-46.
52. Pae CU, Serretti A, Patkar AA, Masand PS. Aripiprazole in the treatment of depressive and anxiety disorders: A review of current evidence. *CNS Drugs* 2008; 22(5):367-88.
53. Pani L, Gessa GL. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schyzophrenia. *Molecular Psychiatry* 2002; 7(3):247-53.
54. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across- class switches. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(7):699-704.
55. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelso JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that

combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A metaanalysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007 Dec; 62(11):1217-27.

56. Praschak-Rieder N, Willeit M, Winker D, Neumeister A, Hilger E, Zill P, et al. Role of family history and 5-HTTLPR polymorphism in female seasonal affective disorder patients with and without premenstrual dysphoric disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(2):129-34.

57. Rashed S, Kamel S, Hassan M, Mahfouz A. Psychometric study of dysthymic patients and their firstdegree relatives. *J Egypt Public Health Assoc* 2001; 76:89-105.

58. Ravindran AV, Chudzik J, Bialik RJ, Lapierre YD, Hrdina PD. Platelet serotonin measures in primary dysthymia. *Am J Psychiatry* 1994 Sept; 151(9):1369-71.

59. Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z, Anisman H. Circulating lymphocyte subsets in major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Psychosom Med* 1998 May-Jun; 60(3):283-9.

60. Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z, Anisman H. Primary dysthymia: a study of several psychosocial, endocrine and immune correlates. *J Affect Disord* 1996; 40:73-84.

61. Relling MV, Giacomini KM. Farmacogenética. En: Laurence L Brunton, John S. Lazo, Keith L Parker, editores. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 11ª edición. Mc.Graw-Hill Interamericana 2006. p.93-115.

62. Rocca P, Fonzo V, Ravizza L, Rocca G, Scotta M, Zanalda E, et al. A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J Affect Disord* 2002; 70(3):313-17.

63. Rocca P, Marchiaro L, Rasetti R, Rivoira E, Bogetto F. A comparison of paroxetine versus plus amisulpride in the treatment of dysthymic disorder: efficacy and psychosocial outcomes. *Psychiatry Res* 2002; 112(2):145-52.

64. Sánchez Toranzo A. Endofenotipos de distimia: uso racional de psicofármacos. *Psicofarmacología* 2009; 9(54):9-14.

65. Sansone RA, Correll T. Dysthymia disorder: the persistent depression. *Hosp Physician Board Rev Man* 2005; 9:1-12.

66. Sansone RA, Sansone LA. Dysthymic disorder forlorn and overlooked?. *Psychiatry (Edgmont)* 2009 May; 6(5):46-51

67. Sansone RA, Sansone LA. Dysthymic disorder: the chronic depression. *Am Fam Physician* 1996 Jun; 53(8):2588-96.

68. Sansone RA, Sansone LA. Early-versus late-onset dysthymia. A meaningful clinical distinction? *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6(11):14-17.

69. Savitz J, van der Merwe L, Ramesar R. Dysthymic and anxiety-related personality traits in bipolar spectrum illness. *J Affect Disord* 2008 Aug; 109(3):305-11.

70. Serratti A, Benedetti F, Zanardi R, Smeraldi E. The influence of serotonin transporter promoter polymorphism (SERTPR) and other polymorphism of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(6):1074-84.

71. Serratti A, Calati R, Mandelli L, DeRonchi D. Serotonin transporter gene variants and

behavior: a comprehensive review. *Curr Drug Targets* 2006; 7(12):1659-69.

72. Serratti A, Jori MC, Casadei G, Ravizza L, Smeraldi E, Akiskal H. Delineating psychopathologic clusters with dysthymia: a study of 512 out-patients with major depression. *J Affect Disord* 1999 Nov; 56(1):17-25.

73. Simon GE. Evidence review: efficacy and effectiveness of antidepressant treatment in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24(4):213-24.

74. Smeraldi E. Amisulprida versus fluoxetine in patients with dysthymia on major depression in partial remission: a double-blind, comparative study. *J Affect Disord* 1998; 48(1):47-56.

75. Sthal SM. Mood Disorders. In: *Depression and Bipolar Disorder Sthal's Essential Psychopharmacology*. 3 ed. New York: Cambridge University Press; 2008. p.1-57

76. Subodh BN, Avasthi A, Chakrabarti S. Psychosocial impact of dysthymia: a study among married patients. *J Affect Disord* 2008; 109:199-204.

77. Sullivan MD, Katon WJ, Russo JE, Frank E, Barrett JE, Oxman TE, et al. Patients beliefs predict response to paroxetine among primary care patients with dysthymia and minor depression. *J Am Borrad Fam Pract* 2003; 16(1):22-31.

78. Suomi SJ. Risk, resilience, and gene x environment interactions in rhesus monkeys. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1094:83-104.

79. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion on selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data for 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(8):974-81.

80. Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard-and higher-dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(3):250-8.

81. Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, et al. Platelet MAO activity in patients with dysthymic disorder. *Psychiatry Res* 1998; 78:173-8.

82. Tyrer P, Seivewright H, Johnson T. The Nottingham Study of Neurotic Disorder: predictors of 12-year outcome of dysthymic, panic and generalized anxiety disorder. *Psychol Med* 2004; 34:1385-94.

83. Wang D, Sadée W. Searching for polymorphism that affect gene expression and mRNA processing: example ABCB1(MDR1). *AAPS J* 2006; 8:515-20.

84. Whyte EM, Romkes M, Mulsant BH, Kirshne MA, Begley AE, Reynolds CF 3rd, et al. CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(6):542-9.

85. Zaharia MD, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z, Anisman H. Lymphocyte proliferation among major depressive and dysthymic patients with typical or atypical features. *J Affect Disord* 2000 Apr; 58(1):1-10.

86. Zanardi R, Smeraldi E. A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulprida in the treatment of dysthymia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(4):281-7.

Depresión bipolar

Federica Hansen, Adriana Sánchez Toranzo

Resumen

La identificación de la depresión bipolar (DB) es útil para definir correctamente un tratamiento que no sólo beneficie al paciente en el episodio actual, sino que a largo plazo se logre el mantenimiento de la respuesta, sin empeorar la evolución de la enfermedad. Esta conceptualización puede servir para el desarrollo de investigaciones tendientes a establecer estrategias racionales de tratamiento basadas en los sustratos biológicos subyacentes a este subtipo de depresión. Existen diferentes agentes útiles para el tratamiento de la DB, sin embargo, el interrogante aparece en cuál es más eficaz para cada etapa. Los distintos expertos del mundo proponen diferentes estrategias; y coinciden en primer lugar, en el uso de estabilizadores del estado del ánimo y antipsicóticos atípicos; sin embargo, las controversias surgen respecto del uso de antidepressivos tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento, dado el efecto perjudicial que potencialmente pueden tener sobre las dos fases (maníaca y depresiva). Nuevos fármacos, nuevas combinaciones y otras estrategias se están estudiando para obtener mejores resultados en el tratamiento del trastorno bipolar, y así lograr una mejor calidad de vida para estos pacientes.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad con una alta incidencia en la población, causante de un gran sufrimiento para el paciente y la familia, con posibilidad de provocar deterioro en el funcionamiento global del individuo, y se asocia con un alto porcentaje de suicidios (19 %) [Reinares Gagnetten, Vieta Pascual y col., 2004]. Su fuerte impacto sobre la función ocupacional y social ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a considerar al TB como la sexta enfermedad más discapacitante. Se la observa en el 1 % de la población general si se restringe exclusivamente

al trastorno bipolar tipo I [psicosis maníaca depresiva], pero se eleva hasta un 5 % si se toma como parámetro el espectro bipolar de Hagop S. Akiskal [Jufe, 2005]. Con este concepto se produce un quiebre en la epistemología de la Psiquiatría, que permite identificar cuadros que no eran claramente diagnosticados.

En la actualidad se dispone de tratamientos que pueden disminuir la carga mórbida generada por el TB. Al ser una patología crónica y caracterizada por una evolución cíclica, se requiere un adecuado conocimiento de la clínica y de los tratamientos posibles en cada una de sus fases y en el

mantenimiento de la estabilidad.

La DB es un episodio depresivo mayor que ocurre en el curso de la enfermedad bipolar, y su diagnóstico no siempre es sencillo. Es relevante la importancia del conocimiento de las características de este cuadro clínico, para establecer correctamente las pautas del tratamiento, dado que la mayor morbimortalidad asociada con el TB deriva de los episodios depresivos y los síntomas subsindrómicos que persistan.

El manejo psicofarmacológico es condición fundamental pero no única en el TB. Distintos fármacos han demostrado eficacia en los diferentes momentos y fases de la enfermedad. El correcto abordaje del paciente ayuda a disminuir el riesgo del empeoramiento del curso de la patología, dado que un adecuado tratamiento farmacológico apuntará a la estabilización del estado ánimo, al retraso de la aparición de nuevos ciclos, a la menor incidencia de efectos adversos y de interacciones medicamentosas.

Acerca del diagnóstico

El TB abarca el 50 % de los trastornos afectivos que se presentan en la práctica clínica. El trastorno bipolar tipo I tiene una tasa de prevalencia del 0,4 al 1,6 % en la población general, pero las tasas del espectro bipolar llevan este porcentaje a cifras más elevadas, cerca del 5 % (Jufe, 2005; Sugranyes, 2007).

La depresión es la presentación más frecuente del TB, sin embargo aún hoy es difícil un diagnóstico correcto. La mayor proporción de morbimortalidad y la disfunción asociada con el trastorno bipolar deriva de los episodios depresivos. En la actualidad gran cantidad de estudios muestran que el 40 % de las personas con TB en sus inicios fueron diagnosticadas como depresión unipolar, durante más o menos una década. El

paciente bipolar pasa tres veces más tiempo deprimido que maníaco (Goodwin y Saggese, 2008). No resulta complicado afirmar que un paciente padece un episodio depresivo mayor, lo que no resulta tan sencillo es determinar si con los antecedentes personales y/o familiares que presenta, el cuadro es compatible con depresión uni o bipolar.

En primer lugar, fenomenológicamente, la depresión bipolar exige que actualmente exista un episodio depresivo, con el antecedente de manía o hipomanía. En los pacientes bipolares, los síntomas frecuentes del episodio depresivo mayor son disminución del estado de ánimo, desinterés, anhedonia, alteraciones psicomotoras (lentecimiento), alteraciones del sueño (generalmente hipersomnia), alteraciones del apetito (frecuentemente aumento del apetito acompañado de aumento de peso), ideación suicida, conducta suicida, y es menos frecuente la presencia de síntomas psicóticos. La duración de la sintomatología para diagnosticar un episodio depresivo requiere de una duración mínima de 14 días (Jufe, 2005). No obstante, la supuesta ausencia de manía/hipomanía no descarta el diagnóstico, dado que el paciente no siempre aporta los datos correctamente, por el simple hecho de no registrar los criterios de hipomanía como síntomas patológicos, o bien en algunas oportunidades, en especial en el TB tipo II, resulta difícil realizar un diagnóstico cuando los episodios de hipomanía no presentan características claramente diferenciadas de la conducta normal premórbida. De ahí la importancia de entrevistar a los miembros de la familia, quienes generalmente son los receptores directos de las repercusiones de los procesos de manía y de las consecuencias de la disfunción interpersonal de la hipomanía. Con sus aportes y los del paciente, es recomendable hacer un diagrama de las oscilacio-

nes anímicas a lo largo de la vida.

Por otro lado, hay cuadros diagnósticos como "depresión unipolar" sin tener en cuenta el temperamento de base de la persona. El DSM IV no jerarquiza el valor clínico del temperamento hipertímico que puede anteceder a un episodio depresivo (Fadel y Serra, 2009). Cuando el temperamento de base es hipertímico, se podría asociar a la razón por la cual surge un episodio de manía ante la administración de un antidepresivo en este tipo de pacientes. Ello correspondería a una "fase" de la enfermedad bipolar, y no a una depresión unipolar. Con los criterios actuales que no permiten hacer un diagnóstico de depresión bipolar hasta que no se presente una crisis maníaca o hipomaníaca, y al ser frecuente el debut de la enfermedad con un cuadro depresivo, el diagnóstico de depresión unipolar no significa *a priori* un error en todos los casos. El inconveniente se presenta porque se llega al diagnóstico correcto cuando el paciente presenta una mala evolución de los síntomas, con un incremento del ciclado o episodios mixtos. Notablemente, las depresiones aparentemente "unipolares" recurrentes, sin viraje a la hipomanía, mejoran al retirar el antidepresivo y reemplazarlo por un estabilizador del humor. Es el cuadro clínico en el cual existe persistencia del episodio depresivo, con irritabilidad, agitación y aceleración del pensamiento a pesar del tratamiento con antidepresivos, pero justamente, por el uso de este tipo de fármacos, el paciente sufre ciclaciones ultrarrápidas en el polo depresivo, sin hacer un viraje al polo opuesto.

Desde el punto de vista clínico, la depresión bipolar no siempre comparte los mismos síntomas que la depresión unipolar. Es más frecuente que predominen síntomas atípicos: reactividad del estado de ánimo (irritabilidad), sensibilidad al rechazo, aumen-

to de sueño (hipersomnía), aumento del apetito, aumento de peso (Mitchell y col., 2008). La depresión atípica tiene el porcentaje más alto de bipolares: 72 % (Akiskal, 2001). Otra característica es la presencia de psicosis (Parker y col., 2000), (Mitchell y col., 2008), a modo de culpabilidad excesiva, agitación o retardo psicomotor. La depresión psicótica en una persona joven es frecuente que sea el debut de la enfermedad bipolar. El estado depresivo mixto es la tercera forma de presentación más frecuente y representa un episodio depresivo mayor con síntomas maníacos que están por debajo del umbral de la definición de episodio depresivo mixto del DSM-IV-TR.

Kraepelin (1921) postulaba que la evolución de una enfermedad es la clave de validación que diferencia las enfermedades. En cuanto al trastorno bipolar, la edad de comienzo más temprana del episodio depresivo (por debajo de los 25 años) parece ser un factor que debe ser tenido en cuenta para asociarlo a la bipolaridad más que a la unipolaridad. El primer episodio afectivo más frecuente en el trastorno bipolar no es el maníaco sino el depresivo.

La recurrencia de los episodios afectivos es más frecuente en la depresión bipolar que en la unipolar. Los pacientes bipolares experimentan una recidiva de episodio afectivo en los cuatro años siguientes, y la media es de un episodio anual. Algunos presentan un ciclado rápido (cuatro o más episodios en un año). Es de tener en cuenta el viraje a manía o hipomanía que pueden provocar los antidepresivos, de ahí que el uso de ellos en la depresión bipolar es tan discutido.

Los episodios depresivos posparto y la ciclación rápida (4 o más episodios en un año) también se asocian con la bipolaridad. La duración de cada episodio sin tratamiento también es distinta, de 3 a 6 meses

para la depresión bipolar, y de 6 a 12 meses para la unipolar (Goodwin y Saggese, 2008).

Otro factor relevante es la personalidad del paciente, y es característica la personalidad hipertímica (personalidad efervescente, extrovertida, con necesidad de dormir menos de 6 horas, con disposición de gran cantidad de energía).

A nivel genético, se ha observado que los pacientes con depresión que no han padecido de manía o hipomanía, con antecedentes familiares de trastorno bipolar, tienen mayor riesgo de sufrir manía inducida por antidepresivos, en general estados mixtos, que conllevan un alto grado de tendencia suicida (Goodwin y Saggese, 2008).

Riesgo de suicidio

Las investigaciones sobre suicidio en pacientes bipolares tienen una importancia crucial, dado que el trastorno bipolar se encuentra entre las patologías psiquiátricas con tasas de intentos de suicidio y suicidio consumado más elevadas. El índice de suicidio en la enfermedad bipolar llega al 19 %, el 25-50 % llevan a cabo un intento por lo menos (Reinares Gagnetten, Vieta y col., 2004). El suicidio constituye la mayor causa de mortalidad temprana en el tras-

torno bipolar. La mayoría de los suicidios tienen lugar durante la fase depresiva de la enfermedad, aunque también en los episodios mixtos o maníacos. Por ello, ahondar el conocimiento sobre los factores relacionados con el suicidio es el primer paso para la prevención. Iniciar un tratamiento adecuado, con cumplimiento del mismo por parte del paciente y la familia, y una adecuada valoración del riesgo de suicidio puede reducir considerablemente la conducta autolítica.

Los factores de riesgo de suicidio son: ideación suicida, comienzo temprano de síntomas afectivos, fase de la enfermedad, antecedentes familiares de suicidio, comorbilidad con abuso de sustancias, comorbilidad con trastornos de ansiedad, comorbilidad con trastornos de personalidad del grupo B, antecedentes de intentos de suicidio, antecedentes de abuso sexual, presencia de psicosis, ciclación rápida, desesperanza, impulsividad, aislamiento social, período inmediatamente posterior al alta hospitalaria (Ostacher y Eidelman, 2008).

Tratamiento de la depresión bipolar

Una vez que se ha llegado al diagnóstico de depresión bipolar hay que establecer la

Cuadro clínico comparativo

	Depresión bipolar	Depresión unipolar
Historia de manía	Sí	No
Temperamento	Ciclotímico	Distímico
Diferencia por sexo	Igual	Mujer > hombre
Edad de inicio	< 25 años	>25 años
Número de episodios	Varios	Pocos
Duración de episodios	3 a 6 meses	3 a 12 meses
Depresión posparto	Más común	Menos común
Episodios psicóticos	Más común	Menos común
Actividad psicomotora	Retardo > agitación	Agitación > retardo
Peso	Aumento	Disminución
Sueño	Hipersomnia	Insomnio
Historia familiar de trastorno bipolar	Sí	No
Historia familiar de depresión unipolar	Sí	Sí

Modificado de Fadel D, Serra H; 2009.

Factores predictores de bipolaridad
Depresión atípica
Irritabilidad
Ira
Variaciones del humor/labilidad
Edad de inicio <25años
Depresión posparto
Depresión recurrente (+ 5 episodios)
Inhibición psicomotriz
Patrón estacionalidad
Historia familiar de bipolaridad
Temperamento hipertímico
Hipomanía asociada a antidepresivos
Pérdida de respuesta a tratamiento antidepresivo con respuesta previa, en un mínimo de 3 ocasiones
Estado depresivo mixto
Presencia de síntomas psicóticos

Modificado de Sugranyes G; 2007.

gravedad del episodio actual (leve, moderado o grave), el nivel de ansiedad, el riesgo de suicidio y la presencia de síntomas psicóticos. El paso siguiente consiste en enmarcar el episodio en un contexto evolutivo estableciendo antecedentes de viraje, frecuencia y tipo de ciclado y evolución general del cuadro. Indagar tratamientos farmacológicos, grado de respuesta a ellos, dosis indicadas, efectos adversos, motivos de la discontinuación y, si ha recibido antidepresivos, respuesta a ellos y existencia de viraje. Si algún miembro de la familia ha estado bajo tratamiento psiquiátrico con estabilizadores del ánimo y/o antidepresivos, averiguar cuál fue la respuesta.

En el trastorno bipolar es fundamental un tratamiento de mantenimiento adecuado, lo que disminuye de manera sustancial el riesgo de suicidio. Para que las intervenciones psicofarmacológicas puedan ser efectivas se requieren tasas de cumplimiento terapéutico razonables, que son

difíciles de conseguir en gran parte de la población bipolar (Ostacher y Eidelman, 2009).

La psicoeducación es un aspecto importante del tratamiento. Los pacientes deben ser instruidos sobre la forma de reconocer los síntomas prodrómicos de una recaída depresiva. Los cambios en el patrón de sueño, el estado de ánimo, el apetito y la función psicomotora son signos que anuncian un posible episodio depresivo, y si se reconoce a tiempo, un reajuste en el tratamiento puede ayudar a impedir una recurrencia. Mejorar la comprensión del paciente ayuda a lograr un mejor cumplimiento de la medicación y sus resultados (Vieta y Colom, 2004).

Objetivos del tratamiento en la fase depresiva

En el trastorno bipolar la estabilización del estado de ánimo, la prevención de las recurrencias y la mejora del funcionamiento interepisódico son los objetivos principales. A corto plazo, el objetivo es la remisión sintomática de la fase en la que se encuentre el paciente, monitoreando en todo momento el riesgo suicida, para luego pasar a la fase de continuación, que corresponde a los 6 meses posteriores al episodio agudo, y en los cuales existe alta probabilidad de recaída. La mejoría transversal del episodio debe estar comprendida en un marco de mejoría de la evolución de la enfermedad en general. Sobre todo, en el manejo de la fase depresiva con antidepresivos, estrategia que suele mejorar sincrónicamente los síntomas pero puede aumentar la frecuencia del ciclado aumentando la gravedad general del cuadro. La fase de mantenimiento es la que sigue a la fase de continuación, y en la que se busca maximizar el funcionamiento del paciente, minimizar síntomas subumbrales y los efectos adversos de la medicación, y optimizar la

protección contra la recurrencia depresiva, maníaca, hipomaníaca o mixta (Jufe, 2005). Es decir, se busca modificar en forma benéfica el curso de la enfermedad.

En la depresión bipolar el objetivo principal durante el tratamiento agudo es la remisión del episodio, a través de la neutralización de los síntomas afectivos, la restitución de la capacidad plena del paciente, cuidando en todo momento no precipitar el viraje a manía, hipomanía o estado mixto (APA, 2006).

Psicofármacos

En el abordaje terapéutico de esta patología es frecuente la necesidad de implementar la polifarmacia para la resolución del cuadro clínico agudo y en la fase de mantenimiento. Esta característica está sustentada en: a- el escaso conocimiento de su neurobiología, b- la escasa respuesta terapéutica en el logro de una estabilización sin recurrencias, c- la alta comorbilidad con otras patologías psiquiátricas. Constantemente se reciben nuevos aportes de la investigación a nivel molecular, además de los ensayos clínicos, que abonan las teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y los mecanismos de acción de los fármacos (Fadel y Serra, 2009).

Las drogas indicadas como tratamiento en la enfermedad bipolar presentan un período de latencia de no menos de una semana, lo que da cuenta que su sitio de acción no se ubica en receptores de membrana, sino a nivel intracelular, como son las modificaciones posreceptor, los caminos de señalización intracelular, la plasticidad neuronal, los cambios en la expresión genética, etcétera. Las latencias suelen ser prolongadas y los efectos clínicos tardíos, tanto en su comienzo como en su desaparición. Se postula que los segundos mensajeros y que la proteína G son los más

implicados; la glucógeno sintasa quinasa (GSK-3 β) es una quinasa que estaría activa durante el neurodesarrollo (en su período más activo) y se desactivaría por distintas señales, como las vías: Wnt-Frizzled, factores de crecimiento, fosfatidil inositol 3-P quinasa (PI3K) y proteínas quinasas A y C. La GSK-3 β modula la apoptosis celular, la plasticidad sináptica, los ritmos circadianos y es central en la regulación y la organización del funcionamiento coordinado, secuencial y cíclico de varios sistemas que dependen del sistema nervioso central (SNC). La GSK-3 β interviene en la inactivación de las β -cateninas, moléculas de señalización nuclear y de anclaje del citoesqueleto en las células derivadas del ectodermo. En las células neuronales, son de suma importancia por la utilidad en el establecimiento y la conservación de las sinapsis, y la falla de este sistema podría ser una de las bases moleculares del trastorno bipolar y sustrato de acción de los fármacos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad (Fadel y Serra, 2009).

La hipótesis neurotrófica de los trastornos del ánimo propone que los acontecimientos estresantes producen muerte neuronal y reducción de la neurogénesis en áreas de la corteza límbica, especialmente en el hipocampo. Diversos antidepresivos y estabilizadores del ánimo tienen efecto neuroprotector (antiapoptótico) y neurotrófico, al aumentar la expresión del BDNF (Manji, 2001).

Durante más de dos décadas, los antiépilépticos han sido empleados integralmente en el tratamiento del trastorno bipolar. Su introducción fue consecuencia de la traducción clínica de la hipótesis neurológica de la activación inducida o sensibilización (*kindling*, encendido) de Robert Post y James Ballenger, de 1980. Es un modelo animal basado en el mecanismo de "apren-

dizaje y memoria” que sirvió como una posible explicación al fenómeno de la recurrencia de los trastornos afectivos. En ratas, la aplicación repetida de estímulos eléctricos subumbrales en la amígdala, en un principio no produce respuesta conductual, y con posterioridad aparecen convulsiones espontáneas. Este fenómeno se basa en la existencia de algún tipo de memoria y sensibilización de las estructuras involucradas. La aplicación de este fenómeno a los trastornos del ánimo podría explicar por qué los primeros episodios suelen producirse por un desencadenante, y los posteriores se hacen autónomos. El modelo del *kindling* resulta útil para entender los mecanismos de la recurrencia de la enfermedad. Los estabilizadores tienen un efecto *antikindling*, pero sólo debe entenderse como un paso en la comprensión de su eficacia en el trastorno bipolar. Actualmente, los avances en los estudios a nivel genético y molecular permiten comprender más claramente el mecanismo de acción de los estabilizadores del ánimo.

En la actualidad existen diversos protocolos de tratamiento que incluyen eutimizantes, antipsicóticos y antidepresivos.

Sin embargo, el tratamiento de los episodios depresivos en el trastorno bipolar genera aún opiniones controvertidas donde el punto de discusión es el uso o no de las drogas antidepresivas en estos pacientes.

La *Guía de Consenso Argentina* sobre el tratamiento de los trastornos bipolares 2005, recomienda para esta fase:

- Utilizar como drogas de primera línea estabilizadores del ánimo.
- No usar antidepresivos como monoterapia.
- Realizar un riguroso seguimiento del número de episodios (depresivos y maníacos) antes y después de la indicación de antidepresivos.
- Realizar un riguroso seguimiento de la

evolución de los síntomas, especialmente la aparición de síntomas maníacos en el contexto de un episodio depresivo.

- Titular y retirar los antidepresivos con sumo cuidado.

Las *Propuestas del consenso de expertos* (Sachs y cols., 2000) y la *Guía de práctica clínica sobre trastorno bipolar* de la *American Psychiatric Association* (2002) proponen para la depresión bipolar, en primera línea, el Litio y los antiepilépticos eutimizantes, antes de incorporar los antidepresivos.

Las guías contemporáneas recomiendan para los pacientes deprimidos bipolares que no están recibiendo medicación, el uso de estabilizadores del humor como primer paso, ya que estos fármacos tienen al menos alguna acción antidepresiva, con menor riesgo de viraje a la manía que la combinación de estabilizadores con antidepresivos, y aportan protección contra un posible riesgo de viraje en el caso de necesitarse agregar algún antidepresivo (Jufe, 2005). El paciente que ha tenido un cambio (*switch*) a manía bajo el tratamiento con antidepresivos, es el más proclive a ser desestabilizado (Akiskal, 2001).

Depresión inicial

Si el paciente está cursando un episodio depresivo y no está en tratamiento, se propone iniciar con Litio o lamotrigina, que son los estabilizadores del ánimo con mayor evidencia antidepresiva. No obstante, si el episodio depresivo es grave, se puede implementar simultáneamente Litio y algún antidepresivo. Es importante evaluar cuidadosamente el agregado de un antidepresivo; esta decisión es más frecuente cuando el paciente es un bipolar tipo II en un episodio grave con riesgo suicida, dado que la tasa de viraje a manía es menor que en el tipo I. El agregado del antidepresivo deberá ser

siempre junto a un estabilizador del humor, y si aparecen síntomas hipomaniacos, maniacos o mixtos, se debe suspender. La capacidad potencial de estas drogas de inducir manía no es nula con la combinación con un anticiclante, por lo tanto el monitoreo del paciente debe ser riguroso.

El *Consenso Argentino sobre el tratamiento de los trastornos bipolares* (2005) diferencia el tratamiento si el episodio depresivo se da en el contexto de un trastorno bipolar tipo I (TBP I) o tipo II (TBP II), dado el mayor riesgo de viraje anímico y la mayor gravedad de los síntomas maniacos en los casos tipo I, y la mayor carga de síntomas depresivos en los TBP II. Recomienda como droga de primera elección para la depresión bipolar tipo I (DBP tipo I) el Litio (Li) debido a que presenta mayor evidencia que la lamotrigina (LTG) en la prevención de manía. Para la DBP tipo II, sugiere LTG como droga de primera elección dada su mayor eficacia con respecto al Li en prevenir la recurrencia depresiva.

Los antidepresivos son drogas de segunda línea en el tratamiento de la DB y, por lo tanto, siempre deben ser administrados conjuntamente con un estabilizante del ánimo. Los antidepresivos que parecen desencadenar menor riesgo de viraje a la manía o hipomanía, que recomienda la APA son la paroxetina y el bupropión, con alta recomendación de no utilizar antidepresivos tricíclicos ni IMAO (Fadel y Serra, 2009). Como alternativas aparecen la venlafaxina, la nefazodona, o algún otro ISRS. Otros investigadores sugieren evitar el uso de la venlafaxina y de los tricíclicos. El grupo de Consenso Argentino (2005) manifiesta que, al presente, las evidencias científicas son controvertidas en relación al uso del grupo de antidepresivos, pero sostiene que existe coincidencia en los distintos consensos del mundo en sugerir el uso de ISRS o bupro-

pión como primera elección.

Se propone como primera línea de tratamiento el Litio o la lamotrigina y, como segunda línea, olanzapina o la asociación de olanzapina con fluoxetina (Jufe, 2005).

Otros autores recomiendan utilizar en primera línea un estabilizador, y si la respuesta no es la adecuada, agregar un segundo estabilizador. Si con la combinación de ambos aún no se logra superar una respuesta parcial o refractaria, se sumaría un antidepresivo (Goodwin y Ghaemi, 2004).

Cuando las drogas de primera línea no hayan resultado eficaces, el Panel de la Conferencia de Consenso de Texas recomienda el uso de quetiapina o la combinación olanzapina/fluoxetina como segunda opción. En cambio, el Consenso Canadiense sugiere que la quetiapina puede tenerse en cuenta como droga de primera línea. La FDA la ha aprobado como monodroga en la depresión bipolar (Fadel y Serra, 2009).

Depresión intercurrente

Si el paciente está en tratamiento con un estabilizador del estado del ánimo, y presenta un episodio depresivo intercurrente, se sugiere, en primer lugar, optimizar la medicación de mantenimiento que está recibiendo, ajustándose a las dosis y los niveles plasmáticos recomendados para cada droga. Si el paciente no responde al tratamiento óptimo de mantenimiento, se podrá agregar lamotrigina (si no estaba indicada) o algún antidepresivo (paroxetina o bupropión, en lo posible) (Jufe, 2005).

El Consenso Argentino de Expertos (2005) recomienda optimizar la dosis de mantenimiento, y si no se registra respuesta a la medicación de primera línea en dosis óptimas, el siguiente paso incluye agregar lamotrigina (LTG), bupropión o paroxetina. Los siguientes pasos alternativos incluyen agregar otros antidepresivos,

por ejemplo otros ISRS, o un IMAO para pacientes graves o con depresión resistente.

Depresión que no responde al tratamiento inicial

Si la depresión no remite y no estaba indicado Litio o lamotrigina se puede incorporar al tratamiento establecido, o bien cambiar por alguno de ellos. También se puede intentar cambiar el antidepresivo, o posteriormente combinar más de uno (siempre en combinación con uno o más estabilizadores del ánimo). Por último, se puede agregar un antipsicótico atípico para potenciar el efecto antidepresivo (Suppes, Dennehy, Swann y col., 2002b).

Si la depresión presenta síntomas psicóticos, se requiere el tratamiento coadyuvante con un antipsicótico atípico, por su perfil más benigno de efectos adversos y por su posible efecto antidepresivo (Jufe, 2004).

También se han propuesto como estrategia de potenciación en la DB el uso de hormona tiroidea (levotiroxina), el metilfenidato o el pramipexole. Sin embargo, falta una investigación más rigurosa al respecto.

En los episodios depresivos en los que los síntomas psicóticos son profundos, o existe riesgo suicida manifiesto, o síntomas catatónicos, la terapia electroconvulsiva (TEC) es la opción principal (Consenso Argentino, 2005).

Tratamiento de continuación

El tratamiento de continuación corresponde a los 6 meses siguientes al episodio agudo (maníaco, hipomaníaco, mixto o depresivo). Durante esta etapa es importante trabajar con el paciente y la familia acerca de los síntomas que puedan dar cuenta de la aparición de un episodio de cualquier polaridad.

En el caso de la fase depresiva, si el paciente recibió algún antidepresivo, este

debe continuarse durante 3 meses en la misma dosis que fue eficaz en el momento agudo. Luego se procederá a retirarlo, paulatinamente, a un 25 % dosis por semana. Si reaparecen los síntomas depresivos, se debe implementar la misma medicación que fue efectiva previamente, aunque no hay consenso sobre la utilización de antidepresivos a largo plazo en el trastorno bipolar. De ser necesario, continuar con la misma droga, como es el caso de algunos pacientes en quienes resulta evidente la mejoría de la labilidad afectiva con este tipo de fármacos, se debe optimizar aún más el tratamiento estabilizador. (Suppes, Dennehy, Swann y col., 2002b).

Para el Consenso Argentino (2005), la postura frente al tiempo de tratamiento con antidepresivos es discontinuarlo gradualmente luego de haber logrado la remisión del episodio depresivo. Si el paciente requiere una exposición más prolongada, y en ausencia de síntomas de viraje o de aceleración de ciclado, la indicación es mantener la medicación durante 6 meses y luego intentar el retiro gradual.

Ante la situación de un ciclador rápido a quien fue necesario medicar con algún antidepresivo, se debe intentar retirarlo en cuanto se observa la mejoría clínica (Jufe, 2004).

Tratamiento de mantenimiento

La evolución de los trastornos bipolares es sumamente heterogénea y difícil de prever. El tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar es importante y necesario dada la alta tasa de reaparición sintomática que ocurre cuando no se implementa un tratamiento farmacológico. Igualmente, un correcto tratamiento y una adecuada adhesión por parte del paciente, no aseguran una estabilización permanente, pero sí una menor frecuencia e intensidad de los epi-

sodios.

Durante mucho tiempo se centró la atención en el mantenimiento del trastorno bipolar en cuanto a los episodios maníacos, pero actualmente, se le da la misma importancia a las fases depresivas. Se debe abordar el tratamiento en forma global para intentar evitar la aparición de cualquiera de las fases y no sólo de una de ellas. Por ello, la etapa de mantenimiento o de profilaxis es la más importante, no sólo por las metas clínicas de evitar recaídas y/o recurrencias, sino que se intenta avanzar en metas moleculares para la inducción de neuroplasticidad y neuroprotección (Fadel y Serra, 2009).

Hasta ahora, en general, el tratamiento a largo plazo requiere más de una droga para intentar prevenir ambos polos de la enfermedad. El tratamiento combinado con dos o más medicaciones psicotrópicas es la regla más que la excepción en los trastornos bipolares (Sthal, 2000). Los estabilizadores afectivos tienen diferentes grados de eficacia y tolerabilidad, lo que señala funciones complementarias en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo (Smith, 2007).

El grupo de Consenso Argentino (2005) en relación al tratamiento de mantenimiento hace una distinción interesante en algunas situaciones particulares. La persistencia de síntomas subsindrómicos, luego de un período de tiempo considerable, contribuyen a generar la carga mórbida de la enfermedad, sería considerable el tratamiento de mantenimiento. Por otro lado, dado que el TB es altamente discapacitante, sugiere un adecuado monitoreo de las funciones sociales y laborales como parámetro de decisión independiente de la sintomatología.

Los fármacos con mayor evidencia empírica para la profilaxis de las recaídas depresivas son el Litio, la lamotrigina y el

valproato. Si uno de estos fármacos de primera línea fue utilizado para lograr la remisión del episodio reciente, debería ser el elegido para la fase de mantenimiento.

Los antipsicóticos deberían ser discontinuados a menos que se requieran para el control de una psicosis persistente. La olanzapina está aprobada por la FDA para la fase de mantenimiento.

Eutimizantes

- Litio

El Litio, aprobado por la FDA en 1970, es desde hace más de 50 años, el patrón de referencia en el tratamiento del trastorno bipolar. Históricamente, se ha hecho un uso frecuente de esta droga y su efectividad es avalada por los investigadores y, según muestran diversos estudios científicos, el Litio es la molécula profiláctica contra el suicidio en esta entidad psicopatológica. Es el fármaco sobre el que se dispone más experiencia clínica y mayor desarrollo en la investigación, en comparación con otros fármacos utilizados en esta patología.

La tasa de respuesta general al Litio es del 50 %, siendo de 60 al 80 % para los bipolares clásicos, 30 al 40 % para los pacientes con episodios mixtos, y del 20 al 30 % para los cicladores rápidos. Es decir, es más eficaz en bipolares "puros" que en los casos crónicos, graves y complicados (estados mixtos, atípicos y cicladores rápidos). Sin embargo, ha sido implementado para la depresión bipolar aguda desde su introducción para tratar el trastorno bipolar y, actualmente, es considerada la droga de primera elección para la depresión bipolar aguda (Jufe, 2001). Las guías actuales lo consideran droga de primera elección en la DB aguda. Numerosos estudios han demostrado que el Litio tiene propiedades antidepresivas superiores al placebo y que es más efectivo en la DB que en la depre-

sión unipolar (Sugranyes, García-Amador y Vieta, 2007).

En la depresión bipolar la latencia de respuesta es de 6 a 8 semanas, tiempo sensiblemente mayor al necesario para que aparezca el efecto antimaniaco con esta droga. El tratamiento con Litio no debe guiarse por las dosis sino por el nivel plasmático de droga en sangre (litemia) lo que se correlaciona con los efectos terapéuticos y con la toxicidad. En la fase depresiva aguda la litemia deberá ser no inferior a 0,8 mmol/7, hasta 1,2 mmol/l. Ya en la fase de mantenimiento, se mantienen entre 0,6 y 0,8 mmol/l, y es de considerar que valores más altos se asocian con la presencia de mayores efectos adversos, y que litemias menores con la aparición de síntomas subsindrómicos, lo que aumenta el riesgo de recaídas. El dosaje de Litio se debe realizar cuando la droga alcanzó el estado de meseta plasmática [4 a 5 T ½, alrededor de 5 a 7 días] luego de que se llegó a una dosis estable al iniciar el tratamiento, y luego de cada modificación de dosis. La extracción de sangre debe hacerse 12 horas después de una toma (generalmente nocturna) y previa a la toma siguiente, así el resultado se coteja con el valor de referencia estandarizado. Niveles de litemia superiores a 1,5 mmol/l son considerados tóxicos (Jufe, 2001).

La eficacia del Litio en la prevención de episodios depresivos en los pacientes bipolares procede de los estudios modernos bien diseñados de lamotrigina, en los que el Litio se utiliza como control positivo. Los estudios pioneros a largo plazo no estaban controlados con placebo, por lo que fueron criticados por la metodología (El-Mallakh, 2008). Un metaanálisis de 33 estudios que investigaron resultados a largo plazo del tratamiento con Litio muestra resultados llamativamente favorables del Litio como

método potencial para prevenir el suicidio, demuestra una reducción de 13 veces en la tendencia suicida de los pacientes con una enfermedad afectiva (Baldessarini, Tondo y Hennen, 2001). El índice de intentos de suicidio asociado al tratamiento con Litio puede llegar a ser inferior al de la población general (0,255 % frente a 0,315 % anual) según otro estudio realizado por el mismo investigador. Si bien el Litio ha demostrado eficacia en prevenir el suicidio en pacientes bipolares, el mismo es significativamente menor en los pacientes que han tenido 3 o más episodios previos (Jufe, 2001). A pesar de la profilaxis que otorga el Litio, su efecto protector es, en cierta medida, incompleto, y no ha sido determinado de manera definitiva, ya que se necesitan estudios aleatorizados controlados y diseñados específicamente para medir los efectos del Litio contra el suicidio (Ostacher y Eidelman, 2009). Es interesante recalcar que ningún estudio hasta el momento detectó un efecto negativo del Litio en relación con el suicidio y, aunque no todos encontraron efectos estadísticamente significativos, sí hallaron que la dirección de los resultados era hacia una tasa inferior de suicidios. De importancia son los peligros potenciales de la suspensión del Litio, dado que si es abrupta pone al paciente en riesgo grave de una conducta suicida. Algunos autores han sugerido que la suspensión del Litio puede estar asociada a una tasa de recaída más alta y a una respuesta refractaria al futuro tratamiento con esta medicación (Post y col., 1992). Este último concepto no se ha confirmado científicamente, pero hay datos que demuestran que al suspender esta droga disminuye hasta un 10 % la posibilidad de respuesta al mismo tratamiento, al restablecerlo. Estudios abiertos y controlados han demostrado que, incluso luego de años de

tratamiento con Litio, con estabilidad anímica, hay un riesgo relevante de reaparición tanto de manía como de depresión con la discontinuación del ion. Existe un riesgo temprano de recurrencia para la manía durante los primeros tres meses y, para la depresión, unos meses después. Se sugiere retirar el Litio paulatinamente a una velocidad de 300 mg por mes (excepto situaciones de necesidad y urgencia) para evitar el efecto rebote (Jufe, 2001; Sugranyes, García-Amador y Vieta, 2007).

Un mecanismo a través del cual el Litio podría ejercer el efecto protector estaría mediado por la serotonina, específicamente en la compensación de las deficiencias serotoninérgicas en el prosencéfalo que podrían asociarse con la autolesión y la violencia (Mann y col., 1999a).

El Litio estimula la neurotransmisión serotoninérgica a través de distintas vías. Al inicio del tratamiento aumenta la síntesis de 5-HT al facilitar la recaptación de triptófano por los sinaptosomas, y luego de 2-3 semanas aumenta la liberación de 5-HT en la corteza parietal y en el hipocampo. A largo plazo, provoca una regulación hacia abajo de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂. En el sistema noradrenérgico aumenta la tasa de síntesis de NA en el SNC, reduce la excreción de este neurotransmisor en la fase maníaca y aumenta la excreción de metabolitos noradrenérgicos en la fase depresiva. En el sistema dopaminérgico parece bloquear la supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos (Jufe, 2001).

Otra hipótesis acerca del mecanismo de acción de este ion es la depleción de inositol. La estimulación de múltiples receptores, como los M1, M3, M5, D1, α_1 y 5-HT_{2c} activa la proteína Gq que, a su vez, estimula la fosfolipasa C (FLC). La FLC degrada al fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) de las

membranas plasmáticas, y lo transforma en diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3), que son segundos mensajeros (Stahl, 2000). El DAG activa la proteinkinasa C (PKC), y el IP3 libera calcio (otro segundo mensajero) al unirse a su receptor en el retículo endoplásmico. Al finalizar su acción, el IP3 se hidroliza sucesivamente a IP2, IP y a inositol (I) a través de la enzima inositol monofosfatasa (IMPasa). El PIP2 de las membranas plasmáticas se origina a partir de una molécula lipídica e inositol libre. Como el inositol no atraviesa la BHE las neuronas no pueden obtenerlo desde el plasma (como el resto de las células del organismo) sino que deben proveérselo del ciclo mencionado en el que interviene la IMPasa. Otra forma de obtenerlo es sintetizándolo de *novo* a partir de la glucosa-6-fosfato, un producto de la glucólisis (esta vía también origina IP3, con la intervención de la IMPasa). El Litio inhibe de manera no competitiva la IMPasa, lo cual impide la obtención de inositol libre y la regeneración del PIP2. La hipótesis se basa en que, cuando la velocidad de descarga de las neuronas es anormalmente alta, las neuronas tratadas con Litio se deplecionarían de PIP2 y eso disminuiría las neurotransmisiones dependientes de ese segundo mensajero. En la actualidad se sostiene que este modelo no explica completamente los efectos del Litio, y lo que podría agregarse es que la depleción de inositol dé origen a cambios en cascada que lleven a una modificación de la expresión genómica de las neuronas (Jufe, 2001).

Otra vía de modificación de la expresión genómica es a través de la acción de la PKC (proteinkinasa C) que es un blanco para el tratamiento a largo plazo con Litio. La exposición crónica al Litio inhibe algunas de las isoenzimas de la PKC y, a través de esta vía, el Litio podría alterar la expresión

genómica por la modificación de la transcripción de factores moduladores de genes específicos. Existe una proteína llamada MARCKS [sustrato miristoilado rico en alanina de la proteinkinasa C] que es el principal sustrato de la PKC, y su expresión es inhibida tanto por el Litio como por el ácido valproico. La diferencia radica en que la acción del Litio, en este caso, depende de la depleción de inositol, en cambio, la del ácido valproico no; pero la depleción de inositol producida por el Litio potencia, a su vez, el efecto del ácido valproico sobre el MARCKS. El Litio y el ácido valproico aumentan la fijación del factor de transcripción AP-1 al ADN e incrementan la expresión de varias proteínas cuyos genes son regulados por AP-1.

La acción del Litio sobre la glucógeno sintasa quinasa 3β es otro mecanismo de acción relevante porque podría estar involucrado en el efecto teratogénico de la droga en algunas especies. Inhibe la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK- 3β). La GSK- 3β fosforila proteínas, entre ellas las asociadas a los microtúbulos (MAPs), como la tau y la MAP-1B, que regulan el desarrollo de la red del citoesqueleto. La inhibición de la GSK- 3β podría generar cambios en la neuroplasticidad, lo cual constituiría un mecanismo de prevención y protección (Jufe, 2001; Fadel y Serra, 2009). A su vez, esta inhibición está ligada con el aumento de la capacidad de resiliencia (a través de la disminución de la fosforilación de las proteínas tau, y la interferencia en la formación de la proteína β amiloide). El trastorno bipolar cursa con fenómenos de citotoxicidad que son neutralizados por el Litio, cuya acción neuroprotectora está demostrada, a través del incremento del volumen de la sustancia gris cerebral (Fadel y Serra, 2009).

• Lamotrigina

La lamotrigina es un anticonvulsivo eficaz en el tratamiento de las crisis generalizadas y parciales, pero sólo recientemente fue investigada en la enfermedad bipolar. Fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos como droga para la terapia de mantenimiento del TB. Se considera que su efecto terapéutico se debería fundamentalmente a su capacidad para prevenir la recurrencia de episodios depresivos. Una limitación de la lamotrigina, y una consideración importante, es en los casos de DB aguda grave, por la necesidad de introducirla de forma gradual a fin de evitar la aparición de erupción cutánea (puesto que se ha descrito casos de Stevens Johnson (Sugranyes, García-Amador y Vieta, 2007)).

Dos ensayos clínicos controlados con placebo demostraron la eficacia con monoterapia de la lamotrigina en pacientes bipolares deprimidos. El primer estudio es un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo de asignación aleatoria, con monoterapia de lamotrigina, realizado en 195 pacientes bipolares tipo I (episodio depresivo). Las dosis que demostraron mejorías significativas fueron de 50 a 200 mg de lamotrigina, con tendencia a mayor eficacia en la dosis de 200 mg. No se encontraron diferencias en las tasas de viraje a la manía (que estuvieron entre el 3 y 8 %) (Calabrese y col., 1999). El otro estudio, de asignación aleatoria y controlado con placebo obtuvo resultados similares. A 31 individuos bipolares tipo I y II con ciclado rápido refractario al tratamiento, se les aplicó un diseño de triple tratamiento (lamotrigina, gabapentina y placebo). La frecuencia de respuesta con lamotrigina fue del doble a la obtenida con gabapentina y con placebo (Frye y col., 2000).

Se ha demostrado que la lamotrigina es

más eficaz en la prevención y el retraso de futuras depresiones que frente a la manía o la hipomanía. Un análisis combinado de 638 pacientes asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos (Litio, lamotrigina o placebo) concluyó que el Litio y la lamotrigina eran más eficaces que el placebo en retrasar la aparición de un nuevo episodio depresivo, y que la esta droga fue numéricamente superior al Litio (Goodwin y col., 2004).

En un estudio abierto en el cual se le administró lamotrigina durante 6 meses a 17 pacientes bipolares tipo II, se obtuvo una respuesta favorable, con una reducción significativa de la puntuación en la Ham-D (Escala de Hamilton para la Depresión) y una mejoría significativa en la CGI (*Clinical Global Impression*) (Vieta y col., 2003).

El principal mecanismo de acción de la lamotrigina en el TB es el bloqueo de los canales de sodio y de calcio en la neurona presináptica, dando lugar a un efecto estabilizador de membrana. Esta droga es un bloqueante de los canales de sodio voltaje dependiente, por lo que inhibe la liberación de glutamato y aspartato, disminuyendo la neurotoxicidad mediada por el glutamato. También aumenta la expresión de los receptores glutamatérgicos AMPA a nivel postsináptico, acción sumamente importante dado que se considera como la evidencia molecular que apoya a la evidencia clínica, por la cual esta droga logra su eficacia en la fase de mantenimiento de la depresión bipolar (Fadel y Serra, 2009). Los efectos sobre los receptores 5-HT_{1A} y su implicancia en los niveles de los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y dopaminérgico, también estarían involucrados en su efecto antidepresivo (Bourin, Masse y Hascoet, 2005).

En combinación con valproato o carbamazepina, la titulación de la dosis se debe modificar para minimizar el riesgo de sín-

drome de Stevens Johnson. El valproato inhibe el metabolismo de la lamotrigina por una competencia inmediata en la glucuronización. En caso de administrarse en conjunto se comenzará con una dosis de 25 mg/día de lamotrigina día por medio, con un incremento de 25 mg/día cada 2 semanas, hasta llegar a la dosis de 200 mg/día. Por el contrario, la carbamazepina induce su metabolismo reduciendo gradualmente su vida media. La dosis de inicio de lamotrigina si se implementa con carbamazepina, es de 50 mg/día por 2 semanas, y luego aumentar de a 50 mg/día por semana, hasta una dosis de 700mg/día.

- Valproato

La evidencia respecto al efecto antidepresivo agudo del valproato en el trastorno bipolar es limitada, faltan estudios controlados y aleatorizados con muestras suficientemente amplias para determinar el mejor grado de eficacia antidepresiva. Los estudios lo describen con mayor eficacia profiláctica sobre los episodios maníacos y mixto (El-Mallakh, 2008). Así, el uso de valproato en la DB aguda se apoya básicamente en consideraciones provenientes del tratamiento a largo plazo y de la prevención de viraje a manía (Jufe, 2004). La APA recomienda el uso de divalproato de sodio como primera opción en el TB con ciclación rápida (Fadel y Serra, 2009).

En cuanto a sus limitaciones, cabe destacar que en las dosis necesarias para maximizar su acción antidepresiva suelen presentarse efectos adversos que complican la continuación del tratamiento, a saber, el temblor distal, la hipersedación y los efectos secundarios gastrointestinales (Sugranyes, García-Amador y Vieta, 2007).

La combinación de valproato semisódico con Litio parece ser tan eficaz como añadir un antidepresivo al Litio o al valproato

semisódico en pacientes bipolares con depresión aguda. La dificultad se presenta, al parecer según estudios, en la intolerabilidad de los efectos adversos que lleva a una alta tasa de abandono del tratamiento. La combinación de valproato con un antipsicótico (olanzapina) parece ser más eficaz que el valproato solo en los casos de episodios mixtos [El-Mallakh, 2008].

Varios estudios de observación sugieren que el valproato semisódico es útil en la prevención de la recidiva. Calabrese y colaboradores [1992] en un estudio abierto, prospectivo, de 15 meses de duración con 78 pacientes bipolares cicladores rápidos, demuestran que las tasas de respuesta de los episodios maníacos mixtos fueron bastante altas (87 %), la manía mejoró en el 54 %, pero sólo respondió el 19 % de los casos de depresión. También otros estudios avalan la eficacia del valproato en reducir los síntomas depresivos asociados a manía mixta, pero su efecto antidepresivo en los pacientes bipolares deprimidos no es el deseable. Tampoco parece ser óptimo en su capacidad de prevención de la recaída en la DB [Calabrese y col., 1992; El-Mallakh, 2008].

- Carbamazepina

Con esta droga ocurre algo similar que con el valproato ya que son pocos los trabajos que han estudiado la eficacia de la carbamazepina en la fase depresiva aguda. Una revisión de varios estudios pequeños, a doble ciego y controlados con placebo, arrojan que la carbamazepina posee efectos antidepresivos. Sin embargo, en otros estudios la tasa de respuesta no fue superior al placebo [Jufe, 2004].

A pesar de que se ignora el mecanismo de acción de la carbamazepina en la DB, la única medida biológica con una relación significativa con el grado de mejoría sintomática

es la concentración del metabolito 10,11-epóxido en el líquido cefalorraquídeo. Esto sugeriría que el efecto antidepresivo de la carbamazepina es exclusivo de esta sustancia y que no se puede extrapolar al compuesto relacionado, la oxcarbamazepina, que no tiene este metabolito [El-Mallakh, 2008].

La carbamazepina no se recomienda como monoterapia para la DB aguda, pero puede ser una opción útil como tratamiento profiláctico en combinación con otros agentes [Sugranyes, García-Amador y Vieta, 2007]. El inconveniente en estos casos es que puede inducir el metabolismo de otros estabilizadores del humor y antidepresivos, lo que disminuye la respuesta a los mismos.

En un seguimiento observacional, durante 2 años y medio, de 114 pacientes bipolares tratados con Litio o carbamazepina, se encontró que el Litio era globalmente superior a esta última droga. Sin embargo, los casos con TB no clásico, como ser TB tipo II, manías mixtas o ciclación rápida, tendían a tener una evolución más favorable con carbamazepina [El-Mallakh, 2008].

Antidepresivos

Existe evidencia suficiente que apoya la eficacia de los diferentes grupos de antidepresivos en el tratamiento de la depresión unipolar, incluso en los pacientes refractarios. No ocurre lo mismo en el caso de la DB. En los estudios clínicos de investigación sobre la eficacia de los fármacos antidepresivos, la presencia de síntomas del TB constituye un criterio de exclusión. Los antidepresivos son indicados como drogas de segunda línea en el tratamiento de la DB, y siempre deben ser administrados conjuntamente con un estabilizador del humor [Goodwin, 2009]. La mayoría de los expertos desaconsejan la monoterapia con

drogas antidepressivas para la DB (Sugranyes, García-Amador y Vieta, 2007). Alrededor de la tercera parte de los pacientes pueden obtener una profilaxis adecuada con Litio o valproato, la mayoría continúan sintomáticos, y esta morbilidad depresiva es como mínimo tres veces más frecuente que la morbilidad maníaca o hipomaníaca. Si sumado a esto, el comienzo del cuadro afectivo depresivo es a una edad temprana, no sorprende que los antidepressivos figuren entre las drogas más utilizadas en el TB (El-Mallakhy col., 2008).

En la depresión unipolar existe un consenso general, avalado por la evidencia, que el tratamiento a largo plazo con antidepressivos previene las recaídas en la gran mayoría de los casos. Por el contrario, en el TB, el uso prolongado de antidepressivos podría estar asociado a un empeoramiento de la enfermedad dado por un viraje hacia síntomas maníacos o un aumento en la frecuencia de los episodios (ciclación rápida) (Goodwin, 2009). Por ello, se recomienda un asiduo seguimiento del paciente al que se le ha indicado tratamiento antidepressivo para pesquisar síntomas de viraje o de inducción de ciclado. De difícil diagnóstico diferencial son los síntomas mixtos provocados por el uso de estos fármacos con respecto a las reacciones propias de algunos trastornos de personalidad, como la disforia y la irritabilidad.

La probabilidad de viraje (*switch*) hacia un episodio maníaco o hipomaníaco bajo tratamiento con antidepressivos es más alta para el TB tipo I que para el tipo II. A su vez, la frecuencia de cambio a manía es del 20-25 % para los ISRS, y del 30 al 60 % para los tricíclicos. Es probable que entre el 20 y el 60 % de los pacientes bipolares tipo I desarrollen manía inducida por antidepressivos por lo menos una vez, e incluso con mayor frecuencia con tricíclicos que con ISRS.

Resultados de estudios recientes describen tasas de viraje significativamente superiores con venlafaxina en comparación con bupropión y otros ISRS.

En los pacientes bipolares tipo II parece ser más baja la frecuencia, pero aún no se ha estudiado con cuidado. Las manías inducidas por antidepressivos tienen un componente importante de irritabilidad, que a menudo parecen estados mixtos. Esta característica puede ser un componente importante respecto del aumento potencial en la tendencia suicida en algunas personas tratadas con este grupo de fármacos, porque los episodios mixtos se asocian con un incremento de la tendencia suicida. Además, los individuos con ciclotimia pueden evolucionar a una enfermedad de tipo II cuando los reciben.

La personalidad hipertímica (un estado de hipomanía crónica basal) parece aumentar el riesgo de manía inducida por AD. El abuso de sustancias parece ser un parámetro de predicción importante para el viraje a manía en el contexto de un tratamiento con estas medicaciones (El-Mallakh R y col., 2008).

En 1987, Akiskal y Mallya describieron una serie de síntomas crónicos asociados al tratamiento con antidepressivos en pacientes bipolares que sólo habían manifestado depresiones unipolares. Estos síntomas comprenden: disforia persistente, agitación grave, ansiedad refractaria, excitación sexual insoportable, insomnio refractario, obsesiones e impulsos suicidas, "maneras histriónicas". Más recientemente se ha descrito un estado depresivo irritable crónico que se desarrolla después del tratamiento prolongado (varios años) con AD en pacientes con TB tipo I y tipo II. Este síndrome se caracteriza por la tríada de disforia, insomnio medio e irritabilidad, y se lo ha denominado disforia irritable crónica

asociada con antidepresivos. Se lo asocia a una importante disfunción social y laboral. La suspensión del tratamiento AD mejora los síntomas (El-Mallakh y col., 2008).

Todos los estudios coinciden en que, de elegirse alguno, este deberá ser en primer lugar un ISRS, o bupropión, y algunos sugieren incluso IMAO, pero nunca un tricíclico. El grupo de Consenso Argentino (2005) recomienda evitar el uso de venlafaxina (Consenso Argentino, 2005).

El tiempo de duración del tratamiento con antidepresivos es el punto más controversial del tratamiento de los TB. Mientras algunos autores sostienen dejarlo 6 meses una vez que el paciente ha respondido, otros sugieren retirarlo gradualmente luego de haber logrado la remisión del episodio depresivo. Los estudios actuales sugieren que los antidepresivos no son eficaces cuando se añaden a los eutimizantes en la prevención a largo plazo de los episodios afectivos en el TB tipo I. En el TB tipo II o no especificado pueden beneficiarse con el tratamiento prolongado (6 meses), evaluando cada caso en particular (El-Mallakh y col., 2008).

La mayoría de los autores recomiendan que en la depresión grave o con riesgo de suicidio estos fármacos sean prescritos junto con estabilizadores del humor, aunque en dosis menores y durante períodos más cortos que lo habitual (Sugranyes, García-Amador y Vieta, 2007).

Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos, en general, son drogas altamente prescritas en el TB. En estudios sobre pacientes bipolares externos se encontró su indicación entre un 47-90 %, solos o combinados con eutimizantes, y en las consultas en tratamiento ambulatorio entre un 60-89 % (El-Mallakh, 2008). Hasta la introducción de los antipsicó-

ticos de segunda generación, se pensaba que este grupo de fármacos no se caracterizaban por un rol significativo en la depresión bipolar porque se consideraba que los de primera generación eran depresógenos (El-Mallakh, 2008).

Los últimos datos clínicos indican que los nuevos antipsicóticos podrían no sólo ser eficaces en la manía, sino que también podrían tener utilidad en la depresión bipolar. La olanzapina y la quetiapina ya han demostrado su eficacia potencial en el tratamiento de la depresión aguda en ensayos controlados con placebo. La risperidona, la ziprasidona y el aripiprazol no tienen aún datos controlados que apoyen su uso en la depresión bipolar, aunque los estudios abiertos parecen ser prometedores (Brugue y Vieta, 2007).

Los antipsicóticos de segunda generación con menor bloqueo D_2 y un importante grado de bloqueo del receptor $5-HT_{2A}$ muestran ser útiles en el TB sin un efecto depresógeno importante. Los receptores $5-HT_{2A}$ presinápticos de las neuronas dopaminérgicas, al ser bloqueados, provocan un aumento en la liberación de dopamina (DA), incrementando sus niveles. Por otra parte, estudios en animales han demostrado que la olanzapina y la quetiapina producen un aumento de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal por estimulación de los receptores $5-HT_{1A}$. Dado que el circuito mesolímbico contiene un mayor número de receptores $5-HT_2$ que el circuito nigroestriatal, los antipsicóticos pueden tener distintas acciones en estas vías. La quetiapina se caracteriza por un menor bloqueo D_2 que la olanzapina, lo que podría estar relacionado con que se la considere más eficiente en la depresión bipolar que esta última (Brugue y Vieta, 2007).

Una baja ocupación D_2 podría ser más relevante que la acción sobre $5-HT_2$ para la

depresión bipolar. El antagonismo D_2 en combinación con el antagonismo $5-HT_{2A}$ de la quetiapina y la olanzapina puede dar cuenta de las propiedades estabilizadoras del ánimo de estas drogas. Como la dopamina excesiva puede ser la base de los síntomas maníacos, existe la ventaja de que la quetiapina y la olanzapina, de forma simultánea, bloqueen los receptores D_2 y amortigüen la señalización de la dopamina en áreas que son ricas en receptores D_2 , tales como el sistema mesolímbico. Se propone que un equilibrio regional selectivo entre la dopamina y la serotonina explicaría los sistemas de las propiedades estabilizadoras del estado de ánimo de estas drogas, y que una baja ocupación D_2 podría ser más relevante para la depresión bipolar que una mayor acción $5-HT_2$. Por lo tanto, el mayor perfil atípico del antipsicótico sería el más adecuado para la depresión bipolar. En síntesis, un equilibrio entre la dopamina y la serotonina puede ser la clave para estabilizar el estado de ánimo. Parece probable que otros agentes con los perfiles farmacológicos similares también podrían proporcionar eficacia clínica similar (Brugue y Vieta, 2007). La quetiapina también muestra actividad de agonista parcial en los receptores $5-HT_{1A}$ lo que le aporta un efecto ansiolítico interesante (Keating y Robinson, 2007).

Otro mecanismo que puede contribuir a la acción antidepresiva de los antipsicóticos atípicos es la inducción de cambios neurotróficos. Los efectos de la quetiapina en la supervivencia neuronal fueron estudiados con modelos animales que indican sus propiedades neuroprotectoras.

El Panel de la Conferencia de Consenso de Texas recomienda como segunda opción el uso de la combinación olanzapina/fluoxetina o la quetiapina en aquellos casos en los que ha fracasado el tratamiento con las

drogas de primera elección (Litio o lamotrigina). En cambio, en Consenso Canadiense postula la quetiapina como droga de primera elección y como monoterapia para el tratamiento de la DB (Keating y Robinson, 2007; Fadel y Serra, 2009).

Hasta hoy, no se conocen resultados de estudios controlados con placebo de otros antipsicóticos atípicos, como risperidona, ziprasidona y aripiprazol, en tanto posibles drogas eficaces para la depresión bipolar en monoterapia (Those y col., 2006). No está clara la eficacia de la clozapina en este cuadro, exige una vigilancia semanal por la posibilidad de agranulocitosis, y su indicación está restringida a pacientes con cuadros refractarios al tratamiento (Goodwin, 2009).

- Olanzapina

Esta droga ha sido estudiada en sujetos bipolares deprimidos. Se ha sugerido que la combinación olanzapina/fluoxetina presenta una interacción sinérgica que tiene acción antidepresiva única en la enfermedad bipolar. La *Food and Drug Administration* (FDA), de los Estados Unidos, aprobó esta combinación para la DB aguda. La combinación olanzapina/fluoxetina fue más eficaz que la olanzapina y el placebo en un ensayo clínico de asignación aleatoria, multicéntrico, a doble ciego, de 8 semanas de duración con 833 pacientes adultos con DB tipo I (Tohen y col., 2003). El agregado de olanzapina al tratamiento con Litio o valproato después de que un paciente presentara remisión sintomática con monoterapia de Litio o valproato retrasó la recaída sintomática pero no sindrómica a lo largo de 18 meses cuando se lo comparaba con un estabilizador del humor exclusivamente (El-Mallakh, 2008).

- Quetiapina

La quetiapina fue investigada en un estu-

dio a doble ciego (N=542) controlado con placebo en la DB. En este estudio, a lo largo de 8 semanas y con dosis de 300 y 600 mg/día, se observó una mejoría significativa en las puntuaciones de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) y la Escala de Hamilton para la depresión (Ham-D) de 17 ítems. (Calabrese y col., 2005).

Ambas dosis de quetiapina mostraron prácticamente idénticos grados de eficacia antidepressiva, lo que sugiere que una dosis óptima podría ser de 300 mg o menos, y que más allá de 300 mg no aportó una mayor mejoría clínica (Those y col., 2006).

Un análisis del estudio revela que la quetiapina como monoterapia tuvo efecto antidepressivo de igual o mayor magnitud a la de la combinación de fluoxetina con olanzapina (Brugue y Vieta, 2007).

La quetiapina puede bloquear la reducción de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) inducida por estresores repetidos. Este es un hallazgo importante ya que se correlaciona con el hecho de que todas las modalidades conocidas de antidepressivos, como antidepressivos tricíclicos, IMAO, los ISRS y TEC, son capaces de aumentar el BDNF en situaciones que el

Drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento del trastorno bipolar

Droga	Manía	E. mixto	Depresión	Mantenimiento
Litio	X			X
Valproato	X	X		
Lamotrigina				X
Carbamazepina	X			
Olanzapina	X	X	X	X
Olanzapina/fluoxetina			X	
Risperidona	X	X		
Quetiapina	X		X	
Ziprasidona	X	X		
Aripiprazol	X	X		

Modificado de Fadel y Serra, 2009.

Estudios complementarios reglamentados

Droga	Hemograma c/re-cuento plaquetas	Fondo de ojo	Clearence creatinina	Hepato-grama	Ionograma	Amonio	Amilas	Perfil tiroide	Peso	EGG	Dosaje
VLP	X			X	X	X	X		X		50-110 µg/ml
CMZ	X			X	X		X	X	X	X	4-12 µg/ml
LTG	X			X							1-10 µg/ml
LITIO	X		X		X		X	X	X	X	0,8-1,2 µg/ml
QTP	X	X		X				X	X		
OLZ	X			X					X		
ZPS					X					X	
RPD	X			X					X		

Ref: VLP: Valproato / CMZ: Carbamazepina / LTG: Lamotrigina / QTP: Quetiapina/ OLZ: Olanzapina/ ZPS: Ziprasidona/ RSP: Risperidona

Modificado de Fadel y Serra, 2009.

estrés provoca depleción de éste en el hipocampo (Brugue y Vieta, 2007).

Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) es, posiblemente, el tratamiento más efectivo en la depresión bipolar y el que ofrece mayor tasa de respuesta en comparación con las drogas utilizadas. Es una alternativa válida en los casos de depresión grave con alto riesgo de vida con ideación autolítica, y presencia de síntomas psicóticos graves, dado que resulta un método con rapidez de acción. También es viable en los casos de extrema inhibición psicomotora, en los refractarios al tratamiento, o con intolerancia farmacológica y en mujeres embarazadas (Goodwin, 2009).

Desde el punto de vista clínico, su uso está justificado no sólo en las formas graves de depresión para lograr la remisión sintomática, sino también para la prevención de recaídas con una aplicación periódica tras la recuperación de la fase aguda (Sugranyes, García-Amador y Vieta, 2007).

Nuevos tratamientos en depresión bipolar

En la actualidad el tratamiento del trastorno bipolar se caracteriza por la polifarmacia, con un promedio de 4,4 psicotrópicos por paciente; sin embargo, los enfermos pasan sintomáticos durante más de 9 meses (Post y col., 2003). Los períodos prolongados que estas personas pasan en fase depresiva hacen que se requieran nuevas modalidades y enfoques de tratamiento.

Existen pocos trabajos que hayan estudiado alternativas terapéuticas en el caso de que la combinación de un eutimizante y un antidepresivo no sea eficaz. Como alternativas para la DB resistente se proponen la estimulación del nervio vago y la estimulación magnética transcraneal. Sin embargo, el grado de respuesta obtenido es varia-

ble, y señala la gravedad del problema clínico y la necesidad de continuar investigando con profundidad (Sugranyes, García-Amador y Vieta, 2007).

Algunas publicaciones avalan el uso de metilfenidato en depresiones con anergia o hipersomnia persistente (Carlson, Merlock y Suppes, 2004).

El pramipexol es un agonista de los receptores de dopamina D2/D3 que se encuentra actualmente aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La distribución neuroanatómica del receptor D3 sugiere que puede desempeñar un papel importante en los circuitos que fueron implicados en los episodios depresivos. En pequeños estudios aleatorizados, controlados con placebo, se hallaron datos preliminares para apoyar el uso de pramipexol como agente coadyuvante en el tratamiento de la depresión bipolar I y II, pero son necesarios ensayos clínicos controlados de mayor tamaño y asignación aleatoria para confirmar estas observaciones (Gao y Calabrese, 2005).

Otro tratamiento propuesto es el que incluye ácidos grasos omega 3, pero sin embargo, un trabajo doble ciego no logró avalar este enfoque (Post y col., 2003; Fountoulakis y col., 2008). Los ácidos grasos omega 3 son ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga que se encuentran en fuentes de origen vegetal y marino. Su participación en el funcionamiento neuronal a través de ejercer efectos intracelulares sobre los sistemas de segundos mensajeros hace suponer que ayuda a asegurar la neurotransmisión normal. Los ácidos omega 3 se encuentran en el pescado, y una serie de estudios que compararon el consumo de este alimento con las tasas de depresión en una nación, sostienen que es factible que hasta sea menor en países consumidores de pescado (Gao y Calabrese,

2005; Levine y col., 2008).

El mioinositol, un polialcohol, es un precursor del fosfatidilinositol, del sistema del ciclo de segundos mensajeros, involucrados en la neurotransmisión. Se ha sugerido que el ciclo del fosfatidilinositol desempeña un papel crucial en los trastornos bipolares. El Litio reduce los niveles intracelulares de inositol a través de la inhibición de la inositol-fosfatasa (Williams y col., 2002; Gao y Calabrese, 2005). Estos datos, sugieren, que la depleción del inositol resultaría terapéutica en el trastorno bipolar (Levine y col., 2008).

El modafinilo fue propuesto como estrategia de aumentación en el tratamiento, pero se han observado casos de *switch* maníaco con su uso (Fountoulakis y col., 2008).

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es un método físico, no invasivo y focalizado, de modificación de la conducta neuronal. La estimulación sólo actúa a nivel cortical. Por su funcionamiento, a partir de la modulación de las interneuronas corticales y las piramidales en curvaturas axónicas, se producen cambios funcionales en zonas lejanas al punto de impacto, que están conectadas con la corteza. Es decir, a partir de la estimulación cortical se logra la modulación de áreas subcorticales, en especial límbicas. La FDA la aprobó en 2008 como tratamiento de segunda línea en la depresión. La mayor parte de los estudios fueron realizados en depresión unipolar, aunque hay descripciones en bipolaridad (Bonani, 2009). Fueron publicados varios casos de episodios maníacos después de la EMT. El número total de pacientes en estos estudios fue escaso y se necesita investigación adicional (Levine y col., 2008).

La estimulación del nervio vago es un procedimiento en el cual se conecta un dispositivo semejante a un marcapasos a un electrodo que envuelve el nervio vago izquierdo en la parte inferior del cuello. Su estimulación periódica altera la actividad funcional de diferentes regiones cerebrales. Se han realizado estudios en pacientes deprimidos resistentes a los antidepresivos. Por los resultados, parece que la respuesta es más consistente en pacientes con resistencia leve a moderada a los antidepresivos, pero no si es extrema. Faltan estudios de mayor rigor científico para determinar el papel de la estimulación del nervio vago en la depresión resistente al tratamiento (Levine y col., 2008).

Conclusión

Hasta hace poco tiempo, las drogas desarrolladas de manera específica para tratar el trastorno bipolar apuntaban a la fase maníaca. Cuando aparecía depresión en un paciente bipolar, se implementaba el mismo tratamiento que para la depresión unipolar. Actualmente, la investigación pone énfasis en la fase depresiva dado que longitudinalmente representa la causa de mayor morbilidad de esta enfermedad. Los estudios están orientados al descubrimiento de nuevas drogas que puedan tratar la depresión bipolar teniendo en cuenta las vías neurobiológicas subyacentes, y las dos características fundamentales del trastorno bipolar que son la vulnerabilidad genética y la recurrencia de los episodios.

A pesar de los avances científicos de los últimos años, queda mucho espacio para el progreso. Es necesario lograr un mayor conocimiento al respecto, puesto que se trata de un problema de salud pública.

Referencias bibliográficas

1. Akiskal H. Actualización en Trastornos Bipolares. Revista Vertex 2001; XII Supl 2:5-48.
2. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002; 159 Supl 4: 1-50.
3. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorder. American Psychiatric Press, 2006. Hirschfeld RMA: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2005. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm
4. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J: Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. Ann NY Acad Sci 2001; 932:24-38.
5. Bonani M. Estimulación Magnética Transcraneana Repetitiva, su uso en Psiquiatría. Psicofarmacología 2009; 55: 21-26.
6. Bourin M, Masse F, Hascoet M. Evidence for the activity of lamotrigine on 5-HT (1A) receptors in the mouse forced swimming test. J Psychiatr Neurosci 2005; 30 Supl 4: 275-82.
7. Brugue E, Vieta E. Atypical antipsychotics in bipolar depression: Neurobiological basis and clinical implications. Progress in Neuro-Psychopharmacology & biological Psychiatry 2007; 31: 275-282.
8. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kirmmel SE, et al: Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. J Clin Psychopharmacol 1992; 12:53S-56S.
9. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al: A Double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. J Clin Psychiatry 1999b; 60:79-88.
10. Calabrese J, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter T, Weisler R, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 2005; 162: 1351-1360.
11. Carlson PJ, Merlock MC, Suppes T. Adjunctive stimulant use in patients with bipolar disorder: treatment of residual depression and sedation. Bipolar Disorders 2004; 6:416-20.
12. Consenso Argentino sobre el Tratamiento de los Trastornos Bipolares. Vázquez G, Strejilevich S, García Bonetto G, Cetkovich-Bakmas M, Zaratiegui R, Lagomarsino A, Goldchluk A, Kalina E, Herbst L, Gutiérrez B. Vertex. 2005; XVI Supl esp: 3-24.
13. El-Mallakh Rif. S. Capítulo 6, Litio y antiepilépticos en la depresión bipolar. En: El-Mallakh Rif S, Nassir Ghaemi S. Depresión Bipolar guía completa. Argentina: Ars Medica; 2008.p.145-164.
14. El-Mallakh Rif. S. Karipott A, Ghaemi S. Capítulo 7, Antidepresivos en la depresión bipolar. En: El-Mallakh Rif. S. Nassir Ghaemi S. Depresión Bipolar guía completa. Argentina: Ars Medica; 2008.p.165-181.
15. El-Mallakh Rif.S. Capítulo 8, Antipsicóticos en la depresión bipolar. En: El-Mallakh Rif S,

Nassir Ghaemi S. Depresión Bipolar guía completa. Argentina: Ars Medica; 2008.p.183-188.

16. Fadel D, Serra H. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. En: Falcoff A, Fantin JC. Manual de clínica y terapéutica en Psiquiatría. 1ed. Buenos Aires: Letra Viva Editorial; 2009.p.255-268.

17. Fountoulakis K, Grunze H, Panagiotidis P, Kaprinis G. Treatment of bipolar depression: An update. *Journal of Affective Disorders* 2008; 109: 21-34.

18. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:607-614.

19. Gao K, Calabrese JR. Newer treatment studies for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2005; 7 Supl 5: 13-23.

20. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al: A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:432-441.

21. Goodwin GM, Ghaemi SN. Tratamiento del paciente resistente con Trastorno Bipolar. En: Dewan MJ, Pies RW, editores. Tratamiento del Paciente Resistente en Psiquiatría. Barcelona: Ars Médica; 2004.p.9-43.

22. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2009; 23 Supl 4: 346-388.

23. Goodwin F, Saggese J, et al. Capítulo 1, Diagnóstico de la depresión bipolar. En: El-Mallakh Rif S, Nassir Ghaemi S. Depresión Bipolar, guía completa. Argentina: Ars Médica; 2008.p.3-34.

24. Jufe G. Capítulo 4, Estabilizadores del ánimo. En: Jufe G. Psicofarmacología práctica. 1 ed. Buenos Aires: Polemos; 2001.p.249-318.

25. Jufe G. Capítulo 8, Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. En: Wikinski S, Jufe G. El tratamiento farmacológico en psiquiatría. 1ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005.p.167-192.

26. Keating G, Robinson D. Quetiapine. A review of its use in the treatment of bipolar Depression. *Drugs* 2007; 67 Supl 7:1077-1095.

27. Lagomarsino A. El curso de la enfermedad bipolar. *Vértex, Revista Argentina de Psiquiatría. Suplemento especial. Vol XIV. Polemos. 2003 p.5-6.*

28. Levine J, Appelbaum J, Belmaker R. Capítulo 9, Nuevos tratamientos en la depresión bipolar. En: El-Mallakh Rif S, Nassir Ghaemi S. Depresión Bipolar, Guía completa. Argentina: Ars Medica; 2008.p.189-212.

29. Mann JJ, Oquendo M, Underwood MD, et al. The neurobiology of suicide risk: a review for the clinician. *J Clin psychiatry* 1999; 60 supl 2:7-11; a discussion 1999a; 60 Supl 2:18-20, 113-116.

30. Mann JJ, Waternaux C, Haass GL, et al: Toward a clinical model of suicidal behavior in

psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999b; 156: 181-189.

31. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disorders* 2008; 10:144-152.

32. Ostacher M, Eidelman P. Capítulo 5, Suicidio en la depresión bipolar. En: El-Mallakh Rif S, Nassir Ghaemi S. *Depresión Bipolar, guía completa*. Argentina: Ars Médica; 2009.p.115-142.

33. Parker G, Roy K, Wilhelm K, et al. The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *J Affect Disord* 2000; 59: 217-224.

34. Post RM, Leverich GS, Altshuler L, et al. Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1727-1729.

35. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:680-690.

36. Post RM, Leverich G, Nolen W, Kupka R, Altshuler L, Frye M, Suppes T, McElroy S, Keck P et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disorders* 2003; 3: 396-406.

37. Reinares Gagnet M, Vieta Pascual E, García-Portilla González MP, Bascarán Fernández MT, Bousoño García M. Cap 5.4, Comportamientos suicidas y trastornos bipolares. En: Bobes García J, Sáiz Martínez P, et al. *Comportamientos suicida*. España: Ars Médica; 2004.p.178-199.

38. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorder* 2007; 9: 394-412.

39. Sachs, GS., Prinz, D.J., Kahn, DA., Carpenter, D. and Docherty. JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgraduate Medicine* 2000:1-104.

40. Sthal SM. Chapter 3, Newer Antidepressants and Mood Stabilizers. In: *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. First published. USA: Cambridge University Press; 2000.p.111-162

41. Sugranyes G, García-Amador M, Vieta E. Capítulo 21, Depresión Bipolar. En: Gastó C. *Esquizofrenia y Trastornos Afectivos*. 1ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2007.p.183-191.

42. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, et al. Report of the Texas Consensus Conference panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 2002b; 63:288-299.

43. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079-1088.

44. Thase M, Macfadden W, Weisler R, Chang W, Bjorn P, Arifullak K, et al. Efficacy of Quetiapine monotherapy in Bipolar I and II Depression. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:600-609.

45. Vieta E, Goikolea M, Benabarre A, et al. Treatment of bipolar II disorder with lamotrigine.

Acta Exp Psiquiatr 2003; 31:65-66.

46. Vieta E, Colom F. Psychological interventions in bipolar disorder: from wishful thinking to an evidence-based approach. Acta Psychiatr Scand 2004; 422:34-8.

47. Williams R, Cheng L, Mudge A, et al. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. Nature 2002; 417: 292-295.

48. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: up-date 2007. Bipolar Disord 2006; 8 Supl 6:721-39.

Trastornos afectivos y trastorno límite de la personalidad: convergencias y divergencias

Diego Cohen

Resumen

En este trabajo se presenta una perspectiva neurobiológica de las posibles relaciones entre los trastornos afectivos cíclicos (enfermedad unipolar, bipolar tipo I y II y estados mixtos) y el trastorno límite de la personalidad como criterio descriptivo. Se considera que, desde el punto de vista clínico, la diferenciación resulta más clara respecto de los casos cíclicos afectivos típicos, los cuales según el autor no serían los más frecuentes. Se considera que, en cierta medida, una delimitación marcada resulta artificial, ya que la mayoría de los trastornos afectivos luego del período de estado presenta algún tipo de organización patológica de la personalidad. El presente trabajo no está de acuerdo en considerar al trastorno límite de la personalidad como una forma atípica de trastorno afectivo, ya que el trastorno límite de la personalidad solamente comparte con los trastornos afectivos ciertos parámetros neurobiológicos, mientras que otros parámetros o bien no están todavía suficientemente establecidos o muestran diferencias con los trastornos afectivos cíclicos.

Si bien desde la perspectiva neuroquímica, neurofisiológica, y hasta cierto punto farmacológica, existen relaciones entre ambos trastornos, se propone que, en último término, los factores de diferenciación con valor terapéutico dependerán del estudio de endofenotipos que puedan considerarse específicos para cada trastorno.

Introducción: ¿qué es la personalidad? Estado y carácter

Existen diversas formas de conceptualizar la personalidad; desde la perspectiva del lego, decimos que alguien tiene personalidad cuando da muestras de afirmación personal, carisma, capacidad para enfrentar situaciones difíciles, etcétera. Desde un punto de vista fenomenológico, la personalidad refiere, en primer término, a lo externo de cada persona, el modo como se presenta. Recordemos las raíces griegas y

latinas del término personalidad, originado en las presentaciones teatrales de esas dos culturas, los actores (todos varones ya que no se les permitía actuar a las mujeres) usaban máscaras que tenían una especie de amplificador de sonido para llegar a los espectadores de las últimas gradas, por lo tanto *per* significa a través de y *sona*, amplificación [Stone, 1993].

Persona, de esta manera, representaba la amplificación de los rasgos que cada uno

de los actores podía actuar o personificar. Inherente al concepto de personalidad es la característica individual de cada uno, más allá de poder agrupar rasgos de carácter generales a fin de poder realizar investigaciones.

En síntesis, personalidad refiere a un conjunto de fenómenos y características presentes tempranamente en la vida y que van consolidándose hacia la edad adulta, lo cual no significa que esta consolidación sea definitiva. La personalidad se expresa a través de las conductas, las emociones, las pautas cognitivas, y se canalizan en último término en el ámbito social. La personalidad se encuentra constituida por dos componentes fundamentales: el temperamento, que representa el nivel biológico, incluidos los factores genéticos; y el carácter, que representa las formas relacionadas con la interacción ambiental.

Reconocemos, de todas maneras, que actualmente la noción de presentación externa como medida de la personalidad es solo un aspecto de ella, que se expresa externamente, que no necesariamente es la más genuina y que, en algunos casos, puede encubrir otros aspectos inconscientes. Cuanto más integrada la personalidad menos es necesario "mostrar" la fachada externa. Por eso, la noción de una personalidad normal implica el sentido de integración y equilibrio. La personalidad comienza a formarse tempranamente y encuentra cierta consolidación hacia el final de la adolescencia, si bien se considera que algunos rasgos de carácter se forman en los primeros seis años de vida en relación a la interacción con los progenitores.

En resumen, si quisiéramos reformular

una definición de la personalidad diríamos que es la organización individual de factores del temperamento en interacción con el carácter y que se expresa mediante emociones¹, conductas y pensamientos (cognición), tanto propias como expresadas hacia los otros. Los trastornos de la personalidad, tan omnipresentes en la cultura contemporánea y en la consulta, se configuran mediante la amplificación de los rasgos de carácter, que se tornan no adaptativos y generan sufrimiento tanto al paciente que lo padece como a su entorno (APA, 1994). De esta manera, se diferencian de los estados como fenómenos transitorios, es decir un carácter y temperamento de tipo depresivo podría dar origen a un estado depresivo que puede ser conceptualizado como episodio depresivo mayor.

El hecho de que la nomenclatura moderna se refiera a la psicopatología como desórdenes o trastornos, y que conciba la existencia de dos ejes fundamentales de diagnóstico (síndromes y trastornos de la personalidad), resulta de utilidad al mismo tiempo que introduce ciertos factores que facilitan la confusión debido la superposición (comorbilidad). En el caso de la relación trastorno límite de la personalidad (TLP) y los trastornos afectivos (TA), síntomas como la tristeza, la anhedonia y los sentimientos de culpa, presentes durante más de dos semanas, harían concluir acerca de la presencia de un episodio depresivo (APA, 1994).

Sin entrar en consideración acerca de diagnósticos psicoanalíticos más sofisticados, el clínico actual se encuentra ante una serie de dilemas frente a los pacientes TLP que presentan una historia de estados depre-

1. Coincido con Pessoa [2008] quien considera que el concepto de emoción no es unívoco, algunos investigadores incluyen los conceptos de motivación e impulso (*drive*), otros consideran la visión de que las emociones se encuentran involucradas en la evaluación consciente o inconsciente de los eventos, existen también aproximaciones que toman en cuenta emociones básicas (por ejemplo, el miedo) mientras que otros consideran grupos mayores de emociones incluidas las morales; cierta evidencia liga también las emociones con los estados corporales.

sivos de rápida resolución (por ejemplo, cuando el paciente es internado y encuentra un ambiente de apoyo y estructurado, los síntomas "mágicamente" desaparecen) o de estados hipomaníacos más o menos prolongados pero en los cuales aquello que consideramos hipomaniaco está limitado a una serie de acciones impulsivas asociado con hiperactividad, por ejemplo, en el plano laboral, se estaría a un paso de diagnosticar eje I: trastorno bipolar tipo II y comenzar el tratamiento farmacológico con divalproato de sodio.

Pero, si se estudia estas cuestiones en forma más profunda no parecerían ser tan sencillas y, tal vez, el paciente presente aquello que algunos autores denominan depresión por abandono (Gunderson y Elliot, 1985) o personalidad hipomaniaca (Kernberg, 1987) por lo cual el tratamiento indicado, quizás, debiera ser otro, ya que en este caso se vería la presencia de los rasgos de carácter en el plano emocional y en la conducta.

Se desprende de lo anterior que sería muy difícil definir la relación TLP y el gran grupo de los TA sin considerar múltiples niveles de análisis, que básicamente deberían comprender el nivel: a) neurocientífico (neuroanatomía, neuroquímica y neurofisiología), b) descriptivo-fenomenológico, c) organización estructural de la personalidad, d) genético, y e) finalmente, la interacción total de estos sistemas de acuerdo con la relación ambiental.

Sin dudas resulta imprescindible efectuar un esfuerzo multidisciplinario para tratar, por caso, de contestar una de las preguntas a mi criterio más difícil de la Psiquiatría actual: ¿qué organización de la personalidad tienen en la interfase aquellos pacientes que sufren por ejemplo, un trastorno afectivo cíclico?; ¿son personalidades "normales", limítrofes, neuróticas o

psicóticas, como considera Kernberg (1987) en uno de sus trabajos hacia finales de la década de 1980? Si así fuera el caso, el problema sería de mayor complejidad aún, ya que habría que definir el nivel de relación entre los TA y cada una de estas organizaciones presentes en la interfase.

Al seguir la ruta histórica, diríamos que la búsqueda de esta relación es artificial, ya que el gran estudioso de la melancolía, R. Burton, autor en 1621 de un texto clásico, *Anatomía de la Melancolía*, luego de revisar 2.000 años de historia de la melancolía, concluyó que existen relaciones entre la depresión y lo que llamó temperamento "melancólico" como una disposición crónica de la personalidad junto con el sanguíneo (*hot-blooded*, Burton, citado por Cohen, 2003).

En este capítulo los objetivos son estudiar las posibles relaciones desde el punto de vista neuroanatómico (neurocircuitos), neuroquímico y neurofarmacológico entre ambos trastornos.

Antecedentes de la relación TLP/TA

El estudio sistemático del trastorno límite de la personalidad (TLP) comenzó hacia finales de la década de 1930 con los trabajos de los psicoanalistas Stern (1986), el primero en utilizar el término *borderline*, y Knight (1986), quienes observaron un grupo de pacientes con cierta tendencia a la desorganización en situaciones no estructuradas que, en un corte transversal, semejaban padecer un cuadro de naturaleza esquizofrénica (Gunderson, 2009). El pasaje del estudio de casos aislados hacia la investigación empírica, demostró que el TLP se encuentra suficientemente diferenciado respecto de la esquizofrenia.

La observación de que algunos pacientes TLP se presentaban con un alto grado de inestabilidad emocional, asociación con

formas atípicas de depresión y respuesta favorable a inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivos, hizo pensar a clínicos, como Akiskal (1981), que el TLP representaba un adjetivo en búsqueda de un sustantivo y que tal sustantivo era la depresión. Si bien la asociación con depresión parece ser alta, se considera establecida la identidad propia del TLP como una forma de organización psicopatológica estable y característica que puede tener puntos de contacto con otros síndromes (al igual que en el caso de un paciente con diabetes que padezca insuficiencia renal, no significa que la primera enfermedad pueda ser reducida a la segunda) en virtud del polimorfismo clínico del TLP y el marco conceptual que se tome para estudiarlo.

Quizá resulte importante encontrar puntos de contacto o de diferenciación entre TLP y el amplio campo de los TA, los cuales de acuerdo con la última edición del DSM IV abarcan desórdenes que pueden presentarse solo una vez en la vida del paciente (episodio depresivo mayor) hasta trastornos cíclicos, recidivantes, algunos de ellos muy graves (trastorno unipolar, bipolar I y II, mixto, con o sin síntomas psicóticos, etcétera), a trastornos crónicos depresivos como la distimia y su posible correlato en la personalidad conocida como personalidad depresiva, que fue relegada al apéndice del manual. Teniendo en cuenta estas consideraciones solamente iniciales, podrá imaginarse el lector la complejidad que podemos encontrar en este campo de estudio.

Sería tal vez importante, a ciertos fines pragmáticos, tener en cuenta nuevamente los criterios que Robins y Guze (1970) establecen para considerar una entidad psicopatológica: a) criterios descriptivos, b) estudios familiares, c) curso longitudinal, d) respuesta al tratamiento y e) parámetros biológicos. Desde este último punto de vista,

la situación parece ser todavía más compleja, ya que el TLP no tiene aún una organización neurobiológica patológica específica como sí puede tenerla en forma más definida la depresión mayor (Zieher, 1999). Diría parafraseando a Akiskal, que el TLP podría considerarse un trastorno en búsqueda de su identidad neurobiológica más allá de la relación con los TA.

Como se verá en este capítulo, si bien la controversia no se encuentra del todo resuelta, parecen existir áreas de superposición entre ambos grupos de trastornos, que de acuerdo con Gunderson y Elliot (1985) devendrían de las múltiples etiologías de los signos y síntomas utilizados para diagnosticar los dos trastornos, por lo cual establecía una hipótesis de superposición (*overlapping*) y consideraba que los pacientes TLP y TA tenían agrupaciones sintomáticas similares (*clusters*) que encajaban (*fit*) en ambos desórdenes.

Entonces, si la década de 1980 fue la de la relación TLP/TA, la siguiente fue, en parte, la de refutación parcial de esta relación. Seis años después, Gunderson y Phillips (1991), al revisar la cuestión, afirmaban que desde el punto de vista de la comorbilidad, la fenomenología, la historia familiar, la psicofarmacología y, desde un nuevo dominio, la psicopatogénesis, se observaba una sorprendente y no específica relación entre TLP/TA. En trabajos todavía más recientes, Gunderson y Phillips (1991) comenzaron a admitir al menos un mayor grado de relación genética familiar entre TLP y depresión mayor (citado, por O'Donohue y col., 2007).

Resulta, por lo tanto, de interés dilucidar la compleja relación entre TLP y TA, debido a los siguientes hechos: 1) el TLP de acuerdo con datos actuales (Grant y col., 2008) tiene una prevalencia en la población general de 5.9 %, sin mayores diferencias entre

hombres y mujeres (una prevalencia mayor, por ejemplo, para la establecida en el trastorno bipolar tipo II que es aproximadamente 0.5 %, de acuerdo con datos del DSM-IV); 2) la tasa de suicidio en TLP es relativamente alta, cercana al 10 % (cincuenta veces más alta que en la población general, de acuerdo con datos de Skodol y col., 2002); 3) en el caso de presentación con un trastorno mayor en el eje I (DSM-IV) el tratamiento farmacológico de este trastorno, si coexiste con TLP, resulta más azaroso y difícil; 4) el TLP se encuentra asociado con alto nivel de alteración funcional y utilización de servicios de salud; 5) las dimensiones sintomáticas centrales del TLP como inestabilidad afectiva e impulsividad/agresión pueden confundirse con el trastorno ciclotímico o un episodio maníaco, respectivamente, si no se tienen en cuenta otros elementos para el diagnóstico; 6) resultados recientes obtenidos mediante entrevistas estructuradas y semi-estructuradas, señalan el alto grado de asociación entre TLP y diversos TA: 31 % de BPD desarrollaron depresión mayor, 16 % distimia, 9.2 % bipolar I y 4.1 % bipolar II (Skodol y col., 2002), por lo tanto, resulta de capital importancia clarificar esta relación.

Breves antecedentes históricos

En 1972, Rifkin y colaboradores describieron el carácter "emocionalmente inestable de la personalidad" caracterizado por episodios breves de cambios en el humor hacia el polo depresivo o hipomaniaco, irritabilidad e impulsividad, en un grupo de estos pacientes que participaron de un ensayo doble ciego de Litio comparado con placebo, que respondió favorablemente al Litio (Li+). En 1979, Liebowitz y colaboradores delimitaron el cuadro clínico de "disforia histeroide", los pacientes presentaban síntomas depresivos atípicos tales como

hipersomnia, hiperfagia, irritabilidad y depresión frente a posibles situaciones de separación o abandono. Se observó buena respuesta a los IMAO. La relación TLP-TA llevó a algunos autores a considerar la patología limítrofe como una variante de enfermedad depresiva o un espectro de enfermedad bipolar (Akiskal, 1981; Akiskal y col., 1997). Estas ideas fueron luego debatidas y estudios posteriores no lograron encontrar una clara relación entre los dos trastornos; los resultados de estudios familiares indicaron que la incidencia de depresión en pacientes TLP no era superior a la que corresponde a otros trastornos de la personalidad; la frecuencia de depresión en parientes de pacientes con TLP no fue mayor que aquella encontrada en la población general (Gunderson y Phillips, 1991).

Más allá de estas discusiones nosológicas, existen una serie de alteraciones neurobioquímicas que ligan la patología limítrofe con los TA como síndrome y con la inestabilidad afectiva como síntoma o rasgo de la personalidad.

Marco conceptual

Como se mencionó anteriormente, hacia la década de 1980 los investigadores mostraban una orientación a relacionar casi exclusivamente el TLP con los TA, en especial los estados depresivos; el modelo por seguir consistía en encontrar correlatos con los supuestos marcadores biológicos de la depresión mayor, y esta tendencia continuó siendo reforzada después mediante el trabajo ampliamente citado de Siever y Davis (1991). Los autores intentaban relacionar los distintos trastornos de la personalidad con los desórdenes mayores del Eje I, para estos investigadores, la dimensión inestabilidad afectiva se correlaciona en el eje I, con los desórdenes afectivos mayores y, en el eje II, con el mencionado grupo

(*cluster*) B del DSM IV (trastornos de personalidad del grupo B) (TLP, trastorno narcisista, histriónico y antisocial de la personalidad).

Desde el punto de vista neurofisiológico, se observan alteraciones en la fase REM del sueño (latencias cortas para la aparición de esta fase del sueño) y mayor rapidez de aparición de las latencias cortas frente a la administración de agentes colinérgicos como la arecolina, al igual que lo observado en pacientes con depresión aguda y en remisión. Un estado de hiperactividad del sistema noradrenérgico podría, de acuerdo con estos autores, encontrarse en la base de la inestabilidad afectiva. Los pacientes TLP y, en especial, aquellos con comorbilidad con trastorno esquizotípico mostraron mayor respuesta conductual a la administración de anfetaminas. Debido a que en el posible subgrupo de pacientes TLP, predominan rasgos de carácter basados en el incremento de la respuesta a los estímulos del ambiente, alto grado de socialización, respuesta emocional intensa y cambios afectivos bajo la forma de inestabilidad emocional, resulta posible la confusión con estados hipomaniacos que condujo a considerar a investigadores como Akiskal (Akiskal, 1981; Akiskal y Akiskal, 1994) que el TLP resulta una variante del trastorno afectivo que denominó **distimia sub-afectiva** y **desórdenes afectivos atípicos**, y consideró útil la evaluación cautelosa de antidepresivos (AD) y Li+ en este grupo de pacientes.

Contemporáneamente, Silbersweig y colaboradores (2007) y Brendel y colaboradores (2005) presentaron un modelo interesante que permite unir los episodios depresivos, el TLP y el trastorno por estrés posttraumático (PTSD) como patologías ligadas al procesamiento del estrés crónico debido a experiencias emocionales adversas tem-

pranas. Estas conducen a alteraciones funcionales de circuitos corticolímbicos y las consiguientes fallas en el procesamiento córtico-subcortical (*top-down*) de respuestas emocionales, el control conductual de esas respuestas, junto con el posible procesamiento cognitivo, y de todo ello resulta una vía final común que se expresa clínicamente como TA o como TLP en la interfase de los TA.

Alteraciones neuroquímicas y neurofisiológicas en TLP relacionadas con la depresión

1) Test de dexametasona (eje HPA)

Si bien se consideró positivo (no supresor) en un subgrupo de pacientes TLP, resulta difícil arribar a conclusiones válidas debido a variaciones en la sensibilidad y la especificidad de la prueba. En algunos ensayos, los pacientes estudiados presentaban comorbilidad con otros trastornos (alcoholismo y trastornos de la alimentación). En una investigación llevada a cabo por Soloff y colaboradores (1982), solo el 15 % de los pacientes evidenció alteraciones en el test de dexametasona, Silk y colaboradores (1985) concluyeron que del 50 % de los pacientes TLP que cumplen criterios de diagnóstico de depresión mayor, solamente un tercio de ellos tendrían características neuroendócrinas asociadas con depresión mayor subtipo melancólica que pueden dar positivo al test de dexametasona.

Recientemente se ha comenzado a asociar el estudio del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) con los antecedentes traumáticos en la etiología del TLP, por consiguiente algunos consideran al TLP como una forma compleja de PTSD (Gunderson y col., 1993a y 1993b; Zimmerman y col., 2009). Aproximadamente el 30 % de los TLP tienen comorbilidad con PTSD. Siguiendo esta línea de pensamiento, Siever y colaboradores (1998) realizaron

estudios en un grupo de 14 pacientes sin trastornos psiquiátricos y sin historia de abuso sexual en la infancia, 9 pacientes con historia de abuso y trastorno de la personalidad (mayormente TLP) y 14 veteranos con PTSD. Los resultados determinaron que los pacientes con trastorno de la personalidad tenían el nivel más bajo de cortisol basal y una marcada sensibilidad a la supresión de la actividad del eje HPA frente a dosis de 0,5 mg de dexametasona, el número basal de receptores a glucocorticoides medido en linfocitos (GR) fue menor en el grupo trastorno de la personalidad respecto de PTSD.

Si se toman en conjunto estos datos, parece emerger un nuevo patrón del estudio del estrés en pacientes TLP: descenso de la concentración basal de cortisol, supresión excesiva del eje HPA asociado con abuso sexual y aumento de la concentración de GR en linfocitos asociado a PTSD.

En síntesis, actualmente se considera que el estudio del eje del estrés brinda información útil no diagnóstica pero sí fisiopatológica, ya que los resultados de falta de supresión o supresión excesiva en el test de la dexametasona, dependerán de estados de comorbilidad, por ejemplo, con formas graves de depresión o con estados traumáticos derivados de experiencias adversas tempranas en niños *preborderline* (Zimmerman y col., 2009).

2) Test de hormona estimulante de tiroides y hormona liberadora de tirotrófina TSH/TRH

Se han efectuado pocos estudios, que a su vez han logrado resultados variables, por lo que el grado de especificidad de la prueba se encuentra en discusión y se la considera mejor marcador para el estudio de las alteraciones en la personalidad esquizotípica. Los datos más recientes de esta prueba para los pacientes con TLP muestran resultados positivos relaciona-

dos con la comorbilidad con TA y alcoholismo (Garbutt y col., 1983; Sternbach y col., 1983; Steiner y col., 1988; Lahmeyer y col., 1989).

3) Estudio de las latencias de movimientos oculares rápidos (REM)

Los estudios polisomnográficos forman parte integral del diagnóstico de la depresión mayor, en algunos pacientes que cursan un estado depresivo se observa acortamiento de la latencia para la aparición de la primera fase REM y mayor duración de esa fase. Varios autores (Benson y col., 1990; Battaglia y col., 1993; Akiskal y col., 1997; De la Fuente y col., 2001) se propusieron investigar la neurofisiología del sueño en grupos de pacientes TLP con la intención de encontrar una articulación con los TA. Los resultados mostraron latencias REM acortadas y mayor duración de esta fase tal como ocurre en la depresión. Pero, nuevamente resultó difícil separar TLP "puros" de aquellos con comorbilidad, o bien aquellos TLP con historia previa de episodios de depresión mayor. Las alteraciones evaluadas en la polisomnografía compartida por ambos grupos de trastornos fueron: duración total menor del sueño, mayor latencia para la aparición del sueño y mayor cantidad de tiempo en el estado de vigilia respecto del grupo control (De la Fuente y col., 2001).

En síntesis, los estudios polisomnográficos parecen ser anormales en cierto número de pacientes TLP y se ven afectados por los siguientes factores: 1-comorbilidad con TA del eje I; 2-historia familiar de depresión; y 3-antecedentes personales de depresión actual o pasada (Mc Namara y col., 1984).

Regulación emocional y estilo afectivo en TLP, posible relación con los TA

Como se señaló en la introducción del

capítulo, la personalidad se integra mediante la interrelación de factores temperamentales y ambientales. Puede definirse el temperamento, siguiendo a Clarkin y Posner (2005), como las diferencias individuales en la reactividad motora y emocional junto con la capacidad que cada individuo tiene de autorregulación. Algo similar fue señalado por Davidson (2001) dentro del concepto de "estilo afectivo". Este concepto comprende las diferencias individuales de los parámetros básicos de reactividad y regulación emocional; esta última implica el proceso de aumento, supresión o mantenimiento de una determinada serie de respuestas emocionales. Se ha estudiado en TLP el predominio de lo que se llama **afectos negativos** (principalmente hostilidad y agresión) y su influencia en la predisposición psicopatológica. Los afectos negativos colorean de continuo la experiencia emocional de los TLP a expensas de los afectos positivos (esperanza, alegría, optimismo).

Desde este punto de vista, y como se verá más adelante, no sería desacertado considerar que ciertos TA, como la depresión, se caracterizan también por un exceso de afectos negativos (Davidson y col., 1999), lo cual llevaría a considerar la hipótesis de mayor unificación para los dos trastornos, dentro de lo que Davidson (2001) denomina neurociencia afectiva: la unión de los estudios en Neurociencia básica, junto con la Psicología de la personalidad y las emociones. Si se toma en cuenta esta perspectiva, las diferencias entre TLP y TA serían de otro orden: **factores ambientales, experiencias adversas tempranas o endofenotipos específicos para cada trastorno** (Gunderson, 1996, 2007).

Se recuerda, asimismo, que tampoco resulta conveniente separar emoción, cognición e impulso, los tres pilares sobre los que se sustentan las conductas normales o patológicas pertenecientes a uno u otro

trastorno. De acuerdo con lo ya citado en los trabajos de Davidson, la corteza prefrontal (CPF) representa una zona de convergencia para el procesamiento de información cognitiva y emocional, es decir que no hay partes del cerebro dedicadas exclusivamente a la cognición o a la emoción (Davidson, 1998; Pessoa, 2008).

Teniendo en cuenta el concepto de temperamento y dos de sus componentes (emociones y capacidad de autorregulación), los estudios citados acerca de los circuitos de las emociones ponen en primer plano dos sistemas básicos de procesamiento afectivo:

a) sistema de aproximación, que interviene en la generación de cierto tipo de afectos positivos, como el entusiasmo y las conductas adaptativas correspondientes a esos afectos. Los afectos positivos son generados usualmente en el contexto de movimiento y aproximación hacia una meta deseada.

b) sistema de retirada (*withdrawal*), que facilita el alejamiento de fuentes aversivas y organiza una respuesta conductual adecuada frente a estímulos amenazantes, y produce ciertas formas de afectos negativos, por ejemplo, miedo y disgusto. Existen evidencias citadas por Davidson de que estos afectos son procesados a nivel de la CPF dorsolateral (CPF_{DL}), ventromedial (CPF_{VM}) y la orbitofrontal (OFC).

En resumen: como ya habría postulado Darwin (1955), las emociones tienen como función la guía de la acción y la organización de la conducta de una manera consistente con un estado emocional, para lograr esto resulta crucial que el organismo tenga cierta forma de representarse las emociones en ausencia de desencadenantes inmediatos, es decir que debe poseer una especie de memoria de trabajo afectiva, y la CPF desempeñaría algún papel en tal efec-

to. Daños en sectores específicos de la CPF parecen alterar la capacidad del individuo para "sostener" las emociones y usarlas como guía de conductas adaptativas, **situación que se ve alterada en forma intensa y cíclica en los TA y más atenuada pero sostenida en los TLP.**

Las investigaciones en pacientes con lesiones cerebrales (si la lesión es más circunscripta mayor especificidad tienen los datos) demuestran que los pacientes con daño en la CPFDL izquierda desarrollan depresión, tal vez porque esta región interviene en el mencionado procesamiento de afectos positivos (Davidson y col., 2002). Las investigaciones de Schmahl y Bremner (2006) en el TLP determinaron también una serie de alteraciones en la CPFDL: 1) reducción de la concentración de N-acetylaspartato (una medida de pérdida neuronal), 2) datos contradictorios como aumento o disminución del metabolismo basal, 3) respuesta aplanada en CPFDL derecha a la administración de fenfluramina (menor liberación de serotonina), 4) falla en la activación frente al estímulo de relatos estresantes, 5) incremento del flujo sanguíneo frente al estímulo de relatos de abandono, y 6) incremento de la actividad en la CPFDL izquierda frente al estímulo del dolor (se obtienen estos datos mediante técnicas de PET, SPECT, RMI, fMRI y espectroscopía).

Un síntoma altamente frecuente en TLP, como la inestabilidad afectiva (bajo este término se incluye los umbrales de regulación de la respuesta emocional que comprenden influencias temperamentales y ambientales en combinación) puede, en algunos casos, hacer dudar acerca de la presencia de depresión o al menos de cuadros cíclicos de tipo mixto. Estudios recientes mediante técnicas modernas de neuroimágenes (SPECT, fMRI, PET), solas o asociadas con pruebas de estimulación o a

desafíos emocionales (pacientes TLP sometidos a una prueba de imágenes mientras se les presentaba narrativas de abandono o de naturaleza traumática comparados con el grupo control), junto con los datos que provienen de los pacientes con lesiones cerebrales (es decir la forma hasta hoy más abarcativa para estudiar los circuitos emocionales), demuestran la disfunción de circuitos fundamentalmente localizados a nivel CPF y sistema límbico (impulsos y emociones asociados a cognición al abarcar la actividad del hipocampo). Estos últimos configuran los tres pilares que, junto a las características de la relaciones interpersonales, definen un trastorno de la personalidad (Schmahl y Bremner, 2006).

Estudios neuroconductuales, llevados a cabo en animales y humanos, identifican los circuitos de la OFC y sus conexiones recíprocas con núcleos amigdalinos para definir el estilo afectivo de la personalidad, por ejemplo decisiones socioafectivas y selección de respuestas adaptativas. El estudio de la actividad de la amígdala resulta fundamental para comprender ciertos síntomas en el TLP y su posible correlato con los TA, ya que los circuitos amigdalinos y sus conexiones aferentes/eferentes procesan la siguiente información: 1) procesamiento de la valencia negativa de los estímulos (un componente de las emociones), 2) establecimiento del miedo condicionado, 3) control del estímulo ambiental que tiene valor de supervivencia, y 4) modulación de memorias declarativas y emocionales. Como se podrá apreciar, estas conductas forman parte integral de la teoría actual de los afectos tal como es considerada en la interacción cerebro/mente (Kernberg, 1994; Cohen y col., 2009).

En pacientes TLP, los estudios mencionados determinaron aumento de la actividad de la amígdala que podría correlacio-

narse con la excesiva sensibilización a estímulos aversivos de naturaleza emocional o a una falla de la habituación normal (es decir, el paciente TLP "no volvería a la calma" cada vez que se enfrenta a una situación emocionalmente cargada).

El estado de hipervigilancia emocional de ciertos TLP puede encontrarse relacionada con la actividad del giro fusiforme (área de Brodmann 37) y las proyecciones amigdalinas hacia esa área, encargada del procesamiento visual de reconocimiento de la expresión facial. La disfunción observada en TLP en circuitos de la corteza cingular anterior (CCA) con función inhibitoria sobre la amígdala, se encuentra relacionada con la dificultad para modular los estados de ansiedad y otros afectos intensos observados en los pacientes TLP.

Las lesiones en CPFVM fueron correlacionadas con la disfunción emocional y la dificultad para interpretar la expresión emocional de los otros (un tema crucial para comprender las dificultades en la empatía que presentan ciertos pacientes TLP). En individuos TLP se observó, también, disminución del volumen de sustancia gris en esa región con la consiguiente menor actividad neuronal. Resulta, asimismo, interesante relacionar datos recientes acerca de la función de esta región en el procesamiento de las dimensiones sensoriales y afectivas del dolor.

La menor actividad de la CCA puede relacionarse con la menor percepción del dolor frente a conductas de automutilación tan frecuentemente observadas en pacientes TLP. La disfunción, investigada por Silbersweig y colaboradores de la actividad de la OFC en pacientes TLP, resulta coincidente con las hipótesis de Damasio (1999) acerca del marcador somático. La OFC integra información viscerosomática aferente como claves que reflejan la importancia personal

del contexto ambiental y luego integra esa información para generar algún tipo de respuesta. De acuerdo con esta hipótesis aplicada al TLP, la disfunción OFC no permitiría integrar información emocional de manera apropiada teniendo en cuenta el contexto, por lo tanto en pacientes TLP se observaría una menor capacidad para modular conductas bajo condiciones de emociones negativas. Adicionalmente, la región medial de la OFC interviene en la supresión de memorias emocionales activadas por el contexto, que no resultan relevantes para el desarrollo de una conducta actual; esto se traduce en la observación hecha en pacientes TLP que responden de manera inflexible y estereotipada, no fundamentada en situaciones sociales actuales sino más bien en memorias emocionales pasadas basadas en antiguas interacciones sociales con alta carga de conflicto (un pasado conflictivo que se hace presente, independientemente del contexto actual y sus relaciones).

Circuitos límbicos y TLP

Donegan y colaboradores (2003) investigaron la actividad de la amígdala mediante fMRI frente a la presentación de estímulos faciales, de acuerdo con un modelo estándar de expresiones de rostros. Encontraron que los TLP presentaban hiperactividad de la amígdala frente a expresiones faciales que reflejaban contenidos emocionales ya sea de miedo, alegría o tristeza. Consideraban, también, la expresión facial neutra como **amenazante**. Los autores concluyeron que existe mayor actividad de la amígdala izquierda en los TLP si se los compara con el grupo control, equivalente a la que ocurre en la depresión y los trastornos por ansiedad. Driesen y colaboradores (2004) consideran, de todas maneras, que la hiperactividad de la amígdala no solo depende

del diagnóstico de TLP sino de que algunos de esos pacientes hayan sufrido situaciones traumáticas que condujeron a una vía final de estrés crónico. Estos datos proporcionados por las investigaciones darían mayor sustento a la consideración de un espectro de relación entre TLP, PTSD y los TA que pudieran presentarse como secundarios a un inadecuado procesamiento del estrés, por lo cual, en este caso, apartarse de modelos categoriales y acercarse a los dimensionales sería conveniente en virtud de la posibilidad de tratamientos más integrados (Bohus y col., 2004). Los resultados de la hipótesis de la desregulación afectiva correlacionados con la hiperactividad de los núcleos amigdalinos vuelven a ponerse en discusión ya que trabajos recientes de Morris y colaboradores (1998) demostraron, mediante PET, que aun las personas normales, muestran mayor activación de la amígdala derecha frente a expresiones faciales de miedo (Davidson, 2001; Buchanan y col., 2002).

En síntesis, hasta que puedan definirse poblaciones más homogéneas (pacientes TLP sin comorbilidad comparados con el grupo control), se tenga un mayor número de pacientes estudiados, y luego comparados con otros trastornos, los resultados del estado de hiperactividad de la amígdala izquierda deben ser tomados con cautela, ya que por ejemplo, uno de los estudios mediante fMRI más recientes demostró hiperactividad de la amígdala derecha en niños con ADHD (en algunos casos un precursor de TLP en adultos), mientras que jóvenes con "grave desregulación del humor" y trastorno bipolar, frente a la presentación de imágenes visuales de expresiones faciales de valencia afectiva neutral, mostraban lo opuesto: hipoactividad de la amígdala izquierda (Brotman y col., 2010).

Tratamiento psicofarmacológico del trastorno límite de la personalidad (relación con los TA)

Es necesario tener en cuenta, en primer lugar, que el tratamiento farmacológico del TLP se considera una terapia adjunta a diversas formas de psicoterapia del campo dinámico y/o cognitivo conductual (Tabla 1).

Si bien los tratamientos farmacológicos en TLP comenzaron, como ocurrió en parte con la esquizofrenia, mediante el uso de clorpromazina (Brinkley y col., 1979), en la década de 1970, se ha recorrido mucho camino hasta la actualidad y, luego de numerosos ensayos, los investigadores lograron cierto grado de consenso en la utilización de fármacos en el TLP en función de algoritmos basados en dimensiones conductuales y sintomáticas, en un esfuerzo meritorio en torno de descifrar farmacológicamente la babel que representa el TLP.

Al revisar la literatura, casi no se encuentra otro trastorno psiquiátrico en el cual se haya evaluado la mayoría de drogas clasificadas actualmente en forma general como psicofármacos, prueba una vez más de la complejidad del trastorno. En este apartado se hará referencia a la aplicación del

TABLA 1

Modelos conceptuales tratamiento farmacológico del TLP

<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento etiológico A. Factores constitucionales. B. Anomalías biológicas debido a traumas tempranos.
<ul style="list-style-type: none"> • Aproximación dimensional A. Impulsividad/agresión. B. Organización cognitiva/perceptual. C. Inestabilidad afectiva/depresión. D. Ansiedad/inhibición. E. Trauma/experiencias adversas tempranas.
<ul style="list-style-type: none"> • Desórdenes asociados del eje I A. Enfermedad bipolar. B. Depresión mayor. C. PTSD (Trastorno por estrés postraumático). D. Abuso de sustancias. E. Otras.

algoritmo de acuerdo con las normas de la *American Psychiatric Association* (2002) que constituyen la tendencia contemporánea en el tratamiento farmacológico de este grupo complejo de pacientes.

Debido a que la cognición, las emociones y las relaciones sociales, junto con la conducta como un *output* final de la interrelación e integración de cada uno de esos niveles, no pueden considerarse, al menos desde el punto de vista neuronal, como procesamientos aislados de exclusiva localización cortical/subcortical, sino como un conjunto de sistemas de conectividad (*neuronal network*), resulta difícil separar las dimensiones a menos que no sea para fines prácticos. De esta interacción deriva una realidad clínica: el grupo de pacientes TLP suele recibir polifarmacia, con los riesgos y posibles beneficios que esto conlleva. La intención, como se mencionó en trabajos anteriores (Cohen, 2000, 2009), es que la polifarmacia sea lo más racional posible.

Si se tiene en cuenta el gran campo de las emociones y la conducta, resulta difícil encontrar una droga de elección, ya que no existe procesamiento cerebro/mente aislado de la interacción cortical-subcortical: especialmente las distintas regiones de la CPF, la corteza de la ínsula, la corteza somatosensorial, CCA, partes del lóbulo temporal anterior, subcortical: hipotálamo, núcleos amigdalinos, núcleo *accumbens*, área tegmental ventral y tallo cerebral (sustancia gris periacueductal), es decir todo aquello que puede abarcar el "cerebro emocional" y sus conexiones (Davidson, 2001; Pessoa, 2008).

Los algoritmos (árboles de decisión) representan un intento clínico de ordenar la información sobre la base del grado de evidencia de determinada intervención. Los algoritmos representan diagramas de un conjunto de acciones con sus posibilidades

y los valores de resultados en forma de listas, y se utilizan para analizar un proceso de decisión (Dawson-Dawson-Saunders y Trapp, 1993; Jobson y Potter, 1995). Los criterios de administración de fármacos se encuentran organizados en función del nivel A de evidencia: apoyado por dos o más estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego. Nivel B: apoyado por al menos un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego. Nivel C: apoyado por estudios abiertos, reporte de casos o estudios que no reúnan las características de A y B (Jobson y Potter, 1995). Debido al grado de relación que puede tener con los TA, en este apartado se hará referencia al algoritmo para el tratamiento de la desregulación emocional.

Algoritmo para el tratamiento de la dimensión afectiva: el paciente presenta, o bien predominan en él síntomas de desregulación afectiva, como estados depresivos breves, disforia, sentimientos de soledad cuando creen ser rechazados por los otros significativos, enojo intenso e inapropiado e irritabilidad (es decir que, de acuerdo con lo relatado más arriba, predomina, al igual que en la depresión, un déficit de los afectos positivos con preponderancia de afectos negativos, en esta situación el "estilo afectivo" del TLP y los TA en general serían similares). El tratamiento inicial consiste en administrar un ATD inhibidor de la recaptación de serotonina (IRSS) o similar (Cornelius y col., 1990, 1991; Markovitz y col., 1991; Kavoussi y col., 1994). La ventaja de los IRSS en esta población especial de pacientes es la mayor seguridad en caso de intento de suicidio por sobredosis, comparado con el perfil de efectos secundarios de los ATD tricíclicos o IMAO.

La fluoxetina ha demostrado ser útil frente al humor depresivo, la labilidad afectiva, la conducta impulsiva, la automutilación y,

hasta en algunos casos, con síntomas psicóticos. Debido a que la dimensión afectiva representa en parte un rasgo, se debe considerar la posibilidad de un tratamiento lo suficientemente prolongado y una evaluación constante ya que, en cierta medida, los rasgos de carácter no se presentan como *target* de los psicofármacos puesto que se consolidan en la organización de la personalidad. Las guías de la APA señalan que se debe ser cauto para suspender un tratamiento con IRSS en pacientes con falta de respuesta en tratamientos previos y que el juicio clínico debe guiar la decisión. Sugieren, al menos, evaluar el tratamiento durante 12 semanas. En caso de falta de respuesta a la fluoxetina, se debería considerar la administración de otro IRSS ya que se ha observado que el 50 % de los pacientes que no respondieron a la fluoxetina, sí lo hicieron frente a la administración de sertralina (APA, 2002). En situaciones en que el paciente presente intensa ansiedad, la administración de un IRSS puede no ser suficiente, en estos casos se deberá considerar la administración conjunta de benzodiazepinas. Si la estrategia de un segundo ATD no obtiene una respuesta satisfactoria, y si existe hostilidad intensa, rabia e irritabilidad, se deberá considerar la asociación de un IRSS con un antipsicótico (AP).

Los estudios hechos en la década de 1980 señalaban la respuesta a AP típicos, dosis bajas de haloperidol, trifluoperazina o tiordazina; en ellos el riesgo está relacionado con los efectos adversos extrapiramidales (EPM), en especial el uso transitorio que puede ser un factor asociado al desarrollo de disquinesias tardías, estos efectos pueden conducir a una baja tasa de cumplimiento a lo largo del tiempo (Serban y

Siegel, 1984; Cowdry y Gardner, 1988; Teicher y col., 1989; Cornelius y col., 1993; Soloff y col., 1993).

Los AP atípicos han comenzado a ser utilizados en la patología límite más allá de los síntomas psicóticos, por ejemplo, la quetiapina se ha mostrado eficaz tanto en los síntomas psicóticos como afectivos. La evidencia a partir de uno de los estudios con esta droga publicado por autores belgas estaría en un nivel de evidencia C, se trata de un estudio abierto no controlado en dosis flexibles de quetiapina (100-800 mg) y en el cual el instrumento de evaluación consistió en una serie de escalas autoadministradas (Van den Eynde y col., 2008).

Respecto de aripiprazole², un estudio que podría considerarse de nivel B, de 8 semanas de duración en dosis promedio de 15 mg, los autores encontraron buena respuesta tanto en los síntomas afectivos como en la irritabilidad (Nickel y col., 2006). Otro trabajo con la misma droga, pero de Nivel C de evidencia, encontró una respuesta similar en los síntomas afectivos y de irritabilidad con favorable perfil de efectos secundarios (Mobascher y col., 2006). Si esta estrategia de adición de AP resulta inefectiva, se contempla el uso de los antiguos IMAO. El empleo de estas drogas cuenta con un apoyo empírico amplio, sin embargo, no se trata de drogas de primera línea debido al riesgo cardiovascular en sobredosis y la atención al cumplimiento de restricciones dietarias y farmacológicas.

En un subgrupo de pacientes TLP con el cuadro denominado depresión atípica, la fenelzina resultó especialmente eficaz al igual que los efectos sobre la impulsividad, reactividad del humor, irritabilidad, disforia y sensibilidad al rechazo. No se debe olvi-

2. Se deberá tener precaución, ya que suelen ser drogas muy utilizadas en el TLP, con paroxetina y fluoxetina, ya que ambas al inhibir la metabolización de aripiprazole a través de CYP3A4 pueden producir aumento de la concentración plasmática del AP (Green, 2004).

dar el tiempo de espera si el paciente se encontraba recibiendo un IRSS especialmente con metabolitos activos de drogas de vida media prolongada como la fluoxetina [Cowdry y Gardner, 1988; Parsons y col., 1989; Soloff y col., 1993]. Si esta última estrategia resulta parcialmente eficaz o ineficaz, se asocia o cambia respectivamente a Li+, carbamazepina o valproato. El Li+ cuenta con cierta evidencia basada en trabajos aleatorizados en el tratamiento de la inestabilidad afectiva, en pacientes con trastornos de la personalidad, pero con escasa evidencia de utilización en TLP, de todas maneras parece existir mayor respuesta a la impulsividad/agresión respecto de la dimensión afectiva. Se deberá tener muy en cuenta el margen terapéutico estrecho y los efectos adversos tiroideos [Sheard, 1975; Sheard y col., 1976; Links y col., 1990].

Dentro de los antiepilépticos (DAE), fueron evaluados la carbamazepina (CBZ) y el ácido valproico (AV). No se encuentran dentro de la guía otros como la lamotrigina, el topiramato y el gabapentin a los cuales luego se hará referencia brevemente. Respecto de la CBZ, demostró eficacia frente a la impulsividad, el enojo y la tendencia al suicidio en pacientes TLP y cierto componente de personalidad histriónica asociada con la depresión por abandono [Gardner y Cowdry, 1986a]. Si bien la CBZ parece ser muy usada en la Argentina, tanto en pacientes ambulatorios como internados, se deberá prestar atención sobre la posibilidad de desencadenar episodios de depresión a forma melancólica y al efecto supresor de médula ósea [Gardner y Cowdry, 1986b].

Los episodios depresivos podrían explicarse (más allá de la susceptibilidad biológica para ese desorden), por la respuesta favorable de la CBZ respecto de la impulsividad, conducta que probablemente el

paciente utilice en forma defensiva frente a sentimientos depresivos, puestos en evidencia al disminuir la impulsividad por acción de la CBZ.

El AV mostró una eficacia modesta frente al humor depresivo en un trabajo con un bajo número de pacientes [Hollander y col., 2001]. Las guías recomiendan precaución frente a estas dos drogas debido a la información escasa por falta de estudios más rigurosos al menos hasta el año de su publicación.

Respecto de las otras drogas antiepilépticas utilizadas, la evidencia para la lamotrigina es aún escasa. En un reporte, Pinto y Akiskal (1998) mostraron que esta droga producía beneficios importantes en un grupo de TLP refractarios a otros tratamientos previos y observaron buena respuesta frente a la inestabilidad afectiva, la disforia, los intentos reiterados de suicidio y la impulsividad. Los autores de este trabajo continúan una línea de evidencia que considera al TLP como una variante de los TA mayores (bipolaridad subumbral, ciclotadores ultrarrápidos con mala respuesta a los IRSS). El topiramato fue evaluado en un grupo de mujeres TLP de acuerdo con criterios del DSM-IV en un estudio comparado con placebo, doble ciego en un rango de dosis de 25 a 200mg/d. Pudo observarse eficacia en somatización, sensibilidad interpersonal, ansiedad y hostilidad; adicionalmente se evaluó como útil el descenso de peso que se produjo en algunas pacientes [Loew y col., 2006].

La oxcarbazepina también fue evaluada en un estudio abierto (nivel C de evidencia) en un pequeño grupo de pacientes TLP, y mostró eficacia en la reducción de la impulsividad, mejoría en las relaciones interpersonales, mayor estabilidad afectiva y menor grado de irritabilidad [Bellino y col., 2005]. Comienzan a publicarse más

trabajos con DAE y AP atípicos [dos grupos de fármacos muy usados en la enfermedad bipolar] en un subgrupo de pacientes TLP con predominio de inestabilidad afectiva. Existe mayor evidencia para el topiramato respecto de lamotrigina sobre la base de los estándares indicados (Lieb y col., 2010).

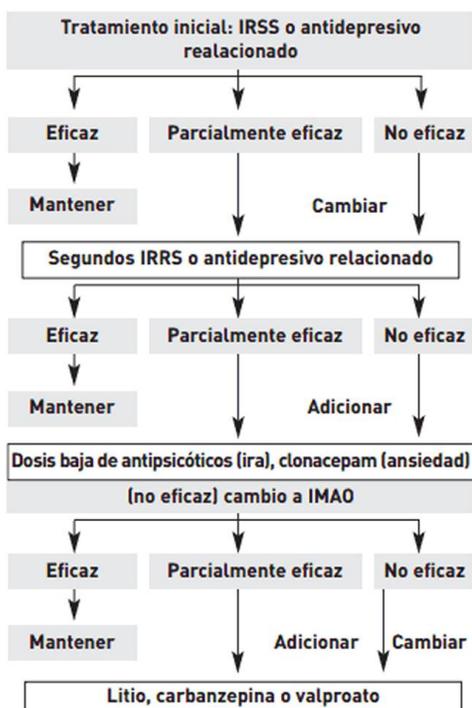
Hipótesis acerca de la relación entre las disposiciones sintomáticas, el nivel de neurocircuitos y la respuesta farmacológica

Los estudios de la neuroanatomía, la regulación neuroquímica y el nivel de circuitos en la depresión mayor y ciertos TLP

FIGURA 1

Dimensión desregulación afectiva

El paciente exhibe: labilidad del humor, sensibilidad al rechazo, enojo inapropiado e intenso, "arranques de mal humor", síntomas depresivos.



Modificado de *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorders*. American Psychiatric Association, 2001. Pág. 17.

de un subtipo afectivo parecen guardar una relación sorprendente, lo que nos conduce a mayor superposición diagnóstica (Stahl, 2009). No resulta extraño que el algoritmo de tratamiento farmacológico de la dimensión afectiva en TLP descrito, tenga similitudes con los algoritmos de tratamiento de la depresión mayor con o sin síntomas psicóticos, de la depresión mayor refractaria, de los episodios depresivos en los pacientes bipolar tipo I o de los episodios hipomaníacos/maníacos o mixtos en el trastorno bipolar tipo I (Suppress y col., 2005).

Si consideramos las tres neurotransmisiones monoaminérgicas esenciales: serotoninérgica (5-HT), dopaminérgica (DA) y noradrenérgica (NE), desde sus respectivos núcleos de origen y proyecciones hacia la CPF (en sus distintas divisiones) y hacia regiones subcorticales (núcleo *accumbens*, amígdala, ciertos núcleos hipotalámicos y sus conexiones con la anterohipófisis para la regulación del eje del estrés), podemos observar, por ejemplo, que frente al humor depresivo se sugiere un estado de desregulación o funcionamiento inapropiado de las proyecciones 5-HT (núcleos del rafe) hacia la CPFVM y los núcleos amigdalinos, al igual que lo que ocurre con las proyecciones NE desde el *locus coeruleus* y las DA desde el área tegmental ventral (ATV), aunque respecto de este último sistema los datos de investigaciones actuales no pudieron hallar una alteración directa de la neurotransmisión DA en TLP (Friedel, 2004).

Recordemos que los datos obtenidos con neuroimágenes funcionales en TLP demuestran: a) disminución del metabolismo de la CPF medial, b) descenso de la actividad metabólica y menor actividad cortical en CPF luego de la administración de fenfluramina (Schmahel y col., 2006). El estado de agitación motora (que en los pacientes TLP

se observa como irritabilidad y agresión) puede estar relacionado, al igual que en la depresión, con la deficiente neurotransmisión de las proyecciones 5-HT hacia la CPF (Davidson y col., 2000) y *accumbens*, la neurotransmisión NE hacia la CPF y la NT DA hacia la CPF y *accumbens*.

Los ATD IRSS restablecerían el tono inhibitorio córtico-subcortical por lo cual la capacidad para contener las descargas de agresión serían más factibles y dejaría mayor posibilidad para el procesamiento CPFDL, resultando de esto que las funciones ejecutivas de control de la conducta, autoobservación, autorregulación, prioridad de objetivos y planificación podrían predominar sin necesidad de administrar agentes que aumenten la neurotransmisión DA a ese nivel (por ejemplo, atomoxetina), evitando la polifarmacia irracional.

Debido a que la agresión resulta una conducta compleja con múltiples determinantes, los NT y los circuitos involucrados, al igual que los factores que actúan como desencadenantes pueden ser distintos a la desregulación *top-down* 5-HT descrita (Siever, 2008). Resulta probable que tanto en la enfermedad bipolar como en el TLP ocurran, como ya se señaló, dos niveles anatómicos hipoactivos y sus respectivos circuitos: 1) nivel cortical: a) disminución del volumen cortical y b) deficiencias en el procesamiento OFC/CCA, la conducta agresiva se vería facilitada por déficit en la NT 5-HT de características inhibitorias sobre receptores 5-HT₂ o por un aumento de la NT NE y DA., 2) nivel subcortical: a) hiperactividad límbica (como ya fue descrito), b) posible disminución del volumen de la amígdala. La conducta agresiva se vería facilitada en estas situaciones por deficiente NT GABA y/o aumento de la actividad colinérgica y glutamatérgica. Los factores ambientales que disparan estas conductas

podrían estar relacionadas con experiencias de abandono o de rechazo respecto de los objetos significativos en la vida del paciente; en cambio en los TA, por un estado de humor alterado, junto con influencias genéticas, en ambos casos el abuso de alcohol y/o drogas aumentan la probabilidad y la intensidad de las conductas agresivas.

El hecho de que los AP atípicos sean utilizados en la dimensión afectiva del algoritmo TLP, y que también lo sean en las fases maníacas y depresivas del trastorno bipolar, podría tener como sustento la acción antiagresiva de estas drogas al bloquear receptores 5-HT_{2A} que estarían aumentados a nivel OFC secundarios tal vez a un déficit 5-HT (Mann, 2003; Siever, 2008).

Neurobiología de la conducta suicida en el TLP

La ideación suicida, y en casos extremos la acción suicida, conducta compartida por ambos trastornos, merece un profundo esfuerzo de investigación, ya que aproximadamente el 10 % de los TLP consumarían suicidio frente aproximadamente el 20 % en el trastorno bipolar (Mann, 2003).

En TLP, los circuitos que estarían involucrados son las proyecciones 5-HT mediante un *input* hacia la OFC y CPFVM, que resultarían insuficientes, lo cual repercute en la actividad de la amígdala (menor tono inhibitorio cortical y mayor impulsividad) y conduce a una suerte de liberación etiológica por parálisis de freno. Sin embargo, un trabajo reciente (Schoenbaum y col., 2009) modifica de alguna manera las nociones clásicas acerca de la función de OFC como un simple inhibidor de las respuestas.

En su lugar, los investigadores hipotetizan la importancia de la OFC en función de los resultados o consecuencias de las expectativas de una determinada conducta (por ejemplo, en un TLP o un paciente en

un episodio maníaco no poder calibrar, por caso, la conducta potencialmente suicida y las posibles consecuencias de esta conducta), la OFC desempeñaría también un papel más plástico en la posibilidad de cambiar las conductas en función de resultados o consecuencias. Mann (2003) sugiere un modelo de diátesis para explicar la conducta suicida que podría resultar útil en función de las posibilidades terapéuticas que pueden implementarse. La interacción entre las diferentes variables desemboca en una vía final común representada por la conducta suicida. Los factores genéticos específicos involucrados (mencionados aquí brevemente ya que escapa a los objetivos de este trabajo), independientemente de los trastornos psiquiátricos, resultan desconocidos por el momento, de todas maneras se reconocen seis genes candidatos posibles: 1) triptofano hidroxilasa (TPH), 2) transportador de serotonina (SERT), 3) tres receptores 5-HT: (HTR_{1A}, HTR_{2A}, HTR_{1B}) y 4) promotor de la MAO tipo A. Respecto a TPH, los alelos A218 y A779 fueron asociados con una respuesta aplanada de prolactina mediante al estimulación de fenfluramina (una evidencia de la disminución sináptica de 5-HT) y niveles bajos de 5HIAA en LCR en voluntarios sanos. La región promotora, gen que codifica el SERT, contiene dos variantes alélicas, larga y corta, que difieren en 44 pares de bases; en los TA, alcoholismo e intentos de suicidio, ha sido involucrada la versión corta del alelo. El gen para HTR_{1A} merece cierta atención ya que Mann (2003) ha reportado alteración de la unión con el R 5HT1a en la CPF y el mesencéfalo en pacientes que cometían suicidio con diagnóstico de depresión. En roedores con *knock-out* génico para el receptor 5-HT_{1B}, se observó que se comportaban de forma más agresiva e impulsiva y mostraban mayor tendencia a autoad-

ministrarse cocaína y posiblemente alcohol. La administración de agonistas al receptor 5-HT_{1B} disminuyó en los animales de experimentación tanto la agresión por frustración como la instigada. Polimorfismos C129 y G891 de ese gen fueron asociados con una disminución del 20 % de los mencionados receptores en cerebros *post mortem* de pacientes suicidas. Finalmente, el gen MAOA, que fue el menos estudiado, aunque se encontró una asociación entre agresión e impulsividad en varones con baja actividad de MAO A y repetición de 2-3 tándem de alelos para el gen de esta enzima. Respecto de los otros factores, el abuso sexual infantil (una situación de posible alta frecuencia en TLP) se asocia con mayor impulsividad en la adultez, junto con el posible desarrollo de PTSD y depresión mayor. En el primer caso, en el eje HPA se observa respuesta supresora al test de dexametasona (DX) y cortisol plasmático bajo. Por el contrario, en la depresión mayor no se observó falta de supresión al test de DX, hiperactividad del eje HPA y cortisol plasmático alto asociado, esto último, con posible daño en la CPF. Esta segunda situación conforma una nueva relación que puede explicar química y anatómicamente la conducta suicida tanto en TLP con en TA a punto de partida de experiencias adversas tempranas.

Otra línea de evidencia puede estar conformada por aquellos pacientes que sufrieron traumatismo de cráneo (se señala en TLP un subgrupo de pacientes "orgánicos" con estos antecedentes y signos neurológicos leves, Andrulonis y col., 1980) por lo cual podría existir una vía final común que conduzca al daño de la CPF y, por lo tanto, mayor impulsividad, dando como posible resultado conductas suicidas. El abordaje farmacológico señala dos tipos de fármacos como potencialmente eficaces en las

conductas suicidas: Li+ y clozapina, ambas drogas fueron evaluadas en el TLP (menor número de casos y menor experiencia de uso) y más ampliamente en los TA y esquizofrenia, respectivamente. El posible efecto "antisuicida" de Li+ y clozapina parece resultar independiente de los efectos sobre el humor o sobre la psicosis, ambas drogas incrementan la neurotransmisión 5-HT, el Litio incrementa la actividad 5-HT y la clozapina resulta ser potente antagonista 5-HT_{2A}, los niveles de agresión y, por lo tanto, el suicidio se correlacionan positivamente con la unión 5-HT_{2A} en CPF.

Conclusiones

Datos objetivos marcan la similitud entre TLP y diversas formas clínicas de TA (especialmente bipolar tipo II y depresión unipolar moderada). El análisis de los estudios de comorbilidad, muestran una alta relación eje II-eje I; la comorbilidad parece ser la regla en el TLP. En un estudio reciente, el 61 % de los pacientes TLP fue diagnosticado con depresión mayor, el 16 % con distimia, el 9 % con trastorno bipolar tipo I y el 4 % bipolar tipo II (Bateman y Fonagy, 2004). Datos más recientes de Gunderson y colaboradores muestran que los pacientes TLP tienen comorbilidad del 19 % con bipolaridad, lo que resulta un porcentaje mayor respecto del desarrollo de bipolaridad en otros desórdenes de la personalidad, sin embargo solo aproximadamente el 8 % de los pacientes TLP estudiados desarrollaron nuevos episodios de trastorno bipolar (Gunderson y col., 2006).

Los datos de las investigaciones actuales tienden a considerar hipótesis de superposición (*co-ocurrence*) para la relación TLP-bipolar tipo II y de existencia como entidades separadas respecto de la relación TLP-bipolar tipo I (Paris y col., 2007). De acuerdo con lo presentado en este trabajo, pare-

cen ser mayores las variables de convergencia que aquellas de divergencia en la relación general TLP-TA (ver Tabla 2). Existen puntos de contacto en las áreas neuroanatómicas y redes de procesamiento neuronal involucradas en el procesamiento de las emociones, especialmente de la depresión, la desinhibición maníaca, la impulsividad y la cognición (procesamiento en el hipocampo).

En la actualidad, se requiere la realización de investigaciones en profundidad a fin de establecer clínicamente qué relación existe entre los períodos de remisión de los TA y la organización de la personalidad entre esos episodios. En este sentido, se encuentra en desarrollo una experiencia multicéntrica, coordinada por el autor (Cohen, 2010) en la cual un grupo de pacientes unipolares, bipolares tipo I, II y estados mixtos, diagnosticados mediante entrevistas estructuradas durante la remisión parcial o completa de los TA (First y col., 1997) fue evaluada en cuanto a la presencia de trastornos del eje II. Se empleó la entrevista SCID para los trastornos de la personalidad (First y col., 1999). Los datos preliminares, siguiendo el modelo DSM, muestran una alta frecuencia de trastornos de la personalidad que casi invariablemente se encuentran presentes; uno de los más frecuentes son los trastornos del grupo C, especialmente el trastorno por dependencia y el trastorno depresivo de la personalidad que se encuentra relegado al apéndice del *Manual DSM-IV-TR*. No resultó infrecuente el TLP y el trastorno narcisista de la personalidad. Si bien estos datos son preliminares, y deben ser comparados con otros estudios, establecen un grado de relación importante con el grupo de los trastornos de la personalidad en general, en parte con el TLP.

Desde el punto de vista de los datos de

TABLA 2

Variables neuroanatómicas, de procesamiento cerebral, neuroquímicas y farmacológicas de diferenciación entre TLP, DM y M.

Variable	TLP	DM	M	Ref.
Hipocampo	Reducción del volumen y disminución del metabolismo basal.	Reducción del volumen (toxicidad por cortisol).	Disminución del volumen del soma célula piramidal en región CA1. Disminución del número de células que expresan calbindina y parvalbúmina. Disminución de la expresión de GAD67 y somatostatina en interneuronas. Reducción en los niveles de synapsina en cerebro <i>post mortem</i> pacientes con EBP.	Kennedy, 1997; Davidson e Irwin, 1999; Davidson et al., 2002; Schmahl y Bremner, 2006; Martinowich et al., 2009.
CCA	Reducción de volumen en corteza derecha. Aumento o disminución del metabolismo basal. Respuesta aplanada a la administración de fenfluramina. Desactivación en respuesta a la administración de m-cpp. Desactivación frente a imágenes de miedo. Desactivación en respuesta a narrativas de abandono. Falla en la activación frente a narrativas de traumas. Disminución de la actividad frente a estímulos dolorosos.	Disminución regional del flujo sanguíneo (CCA izquierda).	Disminución del volumen. Disminución densidad celular en capas III-IV. Incremento del tamaño celular en capas II y V. Disminución del número de células que expresan calbindina y parvalbúmina	Kennedy, 1997; Schmahl y Bremner, 2006; Martinowich et al., 2009/
OFC y VMPFC	Reducción del volumen (corteza izq.). Disminución del metabolismo. Respuesta aplanada a la fenfluramina y m-cpp. Falla en la activación frente a narrativas de abandono. Mayor activación.	Pérdida de sustancia gris (OFC).	Pérdida de sustancia gris (OFC). Disminución de la activación en corteza rostral orbitofrontal derecha en reposo y frente a estímulo.	Blumberg et al., 1999; Berlin et al., 2005; Schmahl y Bremner, 2006; Silbersweig et al., 2007; Siever, 2008.
DLPFC	Reducción de la concentración de N-acetil aspartato. Disminución/aumento del metabolismo basal. Respuesta aplanada a fenfluramina. Incremento de la actividad frente a estímulos dolorosos (izquierda). Falla en la activación frente a narrativas traumáticas. Incremento del flujo sanguíneo frente a narrativas de abandono.	Disminución de la activación. Disminución en la densidad de neuronas cortas y largas.	Pérdida de sustancia gris (corteza izquierda).	Davidson et al., 2002; Schmahl y Bremner, 2006; Martinowich et al., 2009.

Respuesta farmacológica al Litio	+	+++	++++	Links <i>et al.</i> , 1990; APA, 2002.
Respuesta farmacológica a AP atípicos	++ [dependiendo de la dimensión en estudio].	++ [en depresión refractaria]	++++ [cicladores rápidos, refractariedad, síntomas psicóticos].	APA, 2002; Lieb <i>et al.</i> , 2010.
Respuesta farmacológica a DAE	++ [dependiendo de la dimensión en estudio].	++ [lamotrigina en depresión unipolar].	++++ [estados mixtos, ciclador rápido].	APA, 2002; Supess <i>et al.</i> , 2005.
Respuesta farmacológica a IMAO	+++	++ [en depresión refractaria].	NA	APA, 2002.
Respuesta farmacológica a IRSS	++	++++	NA	APA, 2002.

Abreviaturas**CCA:** corteza cíngulada anterior.**DAE:** drogas antiepilépticas.**DLPFC:** corteza prefrontal dorsolateral.**DM:** depresión mayor.**EBP:** enfermedad bipolar.**GAD:** gabaaminodecarboxilasa.**IMAO:** inhibidor de la monoaminoxidasa.**IRSS:** inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos.**M:** manía.**NA:** no aplicable.**OFC:** corteza orbitofrontal.**TLP:** trastorno límite de la personalidad.**VMPFC:** corteza prefrontal ventromedial.**M-cpp:** metilclorofenilpiperazina.

terapéutica farmacológica, se observa similitud en la indicación de AP atípicos, DAE [valproato, carbamazepina, lamotrigina y topiramato] que no parece ser solamente azaroso. Sin embargo, la respuesta al Li⁺ en TLP suele ser modesta o todavía no suficientemente evaluada por lo cual, al menos desde el punto de vista del mecanismo de acción del Li⁺, a nivel de segundo mensajero y señalización intracelular, parecería guardar diferencias entre ambos trastornos. Los ATD fueron uno de los pri-

meros grupos de drogas evaluadas en TLP con resultados al principio alentadores, que luego fueron decayendo para las drogas tricíclicas, pero han cobrado nueva vigencia mediante el empleo de los antiguos IMAO y los más modernos IRSS. Ambos trastornos parecerían tener el denominador común de alteraciones en el procesamiento de redes neuronales córtico-límbicas, especialmente circuitos de la CPF y la conexiones con los núcleos amigdalinos; también resulta importante la relación con

el estriado (núcleo *accumbens*) en lo relativo al procesamiento de las conductas hedónicas, al abuso de sustancias presente en forma frecuente en ambos trastornos y todas aquellas conductas relacionadas con la búsqueda de sensaciones (*novelty seeking*) que en el modelo de factores del temperamento de Cloninger (1998) puede unir variables del temperamento (estudiadas principalmente en los trastornos de la personalidad) con manifestaciones clínicas del TLP y algunas conductas presentes en la fase maníaca de la enfermedad bipolar, aunque esto último no fue investigado por Cloninger.

Se podría considerar, siguiendo también a este último autor, que el "riesgo de padecer un trastorno mental común se puede explicar como las manifestaciones clínicas de los rasgos de la personalidad... lo que sugiere que la personalidad mide la susceptibilidad a la psicopatología en el grado en que la personalidad y la psicopatología son heredables... la personalidad normal, y los trastornos mentales comunes comparten una base causal común. En otras palabras, los mismos sistemas biopsicosociales influyen en las diferencias individuales en la personalidad normal y en sus trastornos" (Cloninger y col., 2005, p.147).

Por lo tanto, en estas ideas se podría encontrar sustento a la teoría del *continuum* o espectro de enfermedades afectivas que propone Angst (2007). Este autor sostiene que existe un nivel de espectro entre la depresión y la manía, al mismo tiempo que un espectro de gravedad considerando que "la relación precisa entre los

desórdenes de la personalidad con respecto al espectro de enfermedades [afectivas] es un problema desconocido y, en general, todavía no resuelto de la clasificación psiquiátrica".

Resultaría, tal vez, importante considerar otras variables en virtud de una posible diferenciación, una vez establecido firmemente que tal diferenciación tiene importancia pronóstica y terapéutica, en especial en lo concerniente a la eficacia y la especificidad de los tratamientos. Desde este punto de vista, no se puede soslayar los antecedentes traumáticos en el TLP, las alteraciones de la función de apego y su impacto en el desarrollo neurobiológico del futuro TLP, por lo tanto se necesitarían investigaciones de seguimiento desde la infancia hasta la adultez en las que se estudien estas variables como factores de riesgo genéticos y ambientales en compleja interacción y se determine su incidencia en el desarrollo de TLP, TA o **ambos**. Considero que sería útil el estudio de **endofenotipos** (Mann, 2003), es decir los rasgos fisiológicos que se encuentran relacionados con una enfermedad, **polimorfismos** (la existencia simultánea en la misma población de dos o más genotipos en una frecuencia no explicable por mutaciones), **heredabilidad** (la proporción de variabilidad de una característica particular que puede ser atribuida a influencias genéticas) y cómo estos factores interactúan con el entorno y el ambiente, configurando una posible relación cerebro/mente y fenotipo particular para cada trastorno.

Referencias bibliográficas

- Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "borderline realm". *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:25-46.
- Akiskal HS. The temperamental borders of affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89 supl,379:32-7.
- Akiskal HS, Akiskal K. Cyclothymic, hyperthymic, and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. In: Tasman A, Riba MB, editores. *Review of Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1992.
- Akiskal HS, Judd LL, Gillin JC, Lemmi H. Subthreshold depressions: clinical and polysomnographic validation of dysthymic, residual and masked forms. *J Affect Disor* 1997; 45:53-63.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2002.
- Andrulonis PA, Glueck BC, Stroebel CF, Vogel NG, Shapiro AL, Aldridge DM. Organic brain dysfunction and the borderline syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 1980;4 (1):47-66.
- Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 2007;190:189-91.
- Bateman A, Fonagy P. *Psychotherapy for borderline personality disorder. Mentalization-based treatment*. New York: Oxford University Press; 2004.
- Battaglia M, Ferini-Strambi L, Smirne S, Bernardeschi L, Bellodi L. Ambulatory polysomnography of never-depressed borderline subjects: a high-risk approach to rapid eye movement latency. *Biol Psychiatry* 1993; 5:326-34.
- Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1111-5.
- Benson KL, King R, Gordon D, Silva JA, Zarcone VP Jr. Sleep patterns in borderline personality disorder. *J Affect Disord* 1990;4:267-73.
- Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD. Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbito-frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2005;162:2360-73.
- Blumberg HP, Stern E, Ricketts S, Martinez D, de Asis J, White T, y col. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1986-8.
- Bohus M, Schmahl C, Lieb K. New developments in the neurobiology of borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6:43-50.
- Brendel GR, Stern E, Silbersweig DA. Defining the neurocircuitry of borderline personality disorder: functional neuroimaging approaches. *Dev Psychopathol* 2005;17:1197-206.
- Brinkley JR, Beitman BD, Friedel RO. Low-dose neuroleptic regimens in the treatment of borderline patients. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:319-26.
- Brotman MA, Rich BA, Guyer AE, Lunsford JR, Horsey SE, Reising MM, y col. Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167:61-9.

Buchanan TW, Adolphs R. The role of the human amygdala in emotional modulation of long-term declarative memory. In: Moore S, Oaksford M, editors. *Emotional cognition: from brain to behaviour*. Amsterdam: John Benjamins Publishing; 2002. p. 9-34.

Clarkin J, Posner M. Defining the mechanisms of borderline personality disorder. *Psychopathology* 2005;38:56-63.

Cloninger CR. The genetics and psychobiology of the seven-factor model of personality. En: Silk KR, editores. *Biology of personality disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998. p.63-92.

Cloninger CR. Genetic. In: Oldham JM, Skodol AE, Bender DS, editores. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Personality Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005. p.145-56.

Cohen BJ. *Theory and practice of Psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2003.

Cohen D. Alteraciones neurobiológicas en el trastorno límite de la personalidad. *Psicofarmacología* 2000;7:12-16.

Cohen D. Pautas para el tratamiento psicofarmacológico del trastorno límite de la personalidad (guías prácticas APA). *Psicofarmacología* 2009; 9 (55): 10-16.

Cohen D. Una experiencia multicéntrica en pacientes unipolares, bipolares tipo I, II y estados mixtos. 2010 [inédito].

Cohen D, Basili R, Sharpin de Basili I. Un modelo neuropsicoanalítico freudiano del trauma psíquico y la memoria. *Aplicaciones teóricas y clínicas*. Vertex 2009; 20:93-103.

Cornelius JR, Soloff PH, George A, Ulrich R, Perel JM. Haloperidol vs. phenelzine in continuation therapy of borderline disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993;29(2):333-7.

Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich R. Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(1):151-4.

Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich R. A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11(2):116-20.

Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranlycypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:111-9.

Damasio A. *The feeling of what happens. Body and emotion in the making of consciousness*. San Diego: Harcourt Brace & Company; 1999.

Darwin Ch. *The expression of emotions in man and animals*. New York: Philosophical Library; 1955.

Davidson RJ. Affective style and affective disorders: perspectives from affective neuroscience. *Cognition and Emotion* 1998;12:307-30.

Davidson RJ. Toward a biology of personality and emotion. *Ann N Y Acad Sci* 2001;935:191-207.

Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 1999; 3:11-21.

Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 2002;53:545-74.

Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the Neural Circuitry of Emotion Regulation a Possible Prelude to Violence. *Science* 2000; 289:591-4.

Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística médica. México: Manual Moderno; 1993.

De la Fuente JM, Bobes J, Vizuete C, Mendlewicz J. Sleep-EEG in borderline patients without concomitant major depression: a comparison with major depressives and normal control subjects. *Psychiatry Res.* 2001;105:87-95.

Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, y col. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1284-93.

Driessen M, Beblo T, Mertens M, Piefke M, Rullkoetter N, Silva-Saavedra A, y col. Posttraumatic Stress Disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:603-11.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW, Benjamin LS. User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders. SCID-I. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.

First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. Guía del usuario para la entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV. SCID-II. Barcelona: Masson; 1999.

Friedel RO. Dopamine dysfunction in Border personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1029-39.

Garbutt J, Loosen P, Tipermas A, Prange AJ. The TRH test in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 1983;9:107-13.

Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavioral discontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:519-22.

Gardner DL, Cowdry RW. Development of melancholia during carbamazepine treatment in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6 (4):236-9.

Grant BF, Chou PS, Goldstein RB, Hunag B, Stinson FS, Saha DS. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):533-45.

Green B. Focus on aripiprazole. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2):207-213

Gunderson JG. The borderline patient's intolerance of aloneness insecure attachments and therapist availability. *Am J Psychiatry* 1996;153:752-8.

Gunderson JG. Disturbed relationships as a phenotype for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:1637-40.

Gunderson JG. Borderline Personality Disorder: ontogeny of a diagnosis. *Am J of Psych* 2009;166:530-9.

Gunderson JG, Chu JA. Treatment implication of past trauma in borderline personality disorder. *Harvard Rev Psychiatry* 1993;1:75-81.

Gunderson JG, Elliot GR. The interface between borderline personality disorder and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142:277-88.

Gunderson JG, Phillips KA. A current view of the interface between borderline personality

disorder and depression. *Am J Psychiatry* 1991;148:967-75.

Gunderson JG, Sabo AN. The phenomenological and conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD. *Am J Psychiatry* 1993;150:19-27.

Gunderson JG, Weinberg I, Daversa MT, Kueppenbender KD, Zanarini MC, Shea MT, y col. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163(7):1173-8.

Hollander E, Allen A, Lopez RP, Blenstock C, Grossman R, Siever L y col. A preliminary double-blind, placebo controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:199-203.

Jobson KO, Potter WZ. Internacional psychopharmacology algorithm project report. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:457-507.

Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EF. An open trial of sertraline in personality disordered patient with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 1994;55(4):137-41.

Kennedy SH. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997;42:467-75.

Kernberg O. Trastornos graves de la personalidad. México: Manual Moderno; 1987.

Kernberg O. La agresión en las perversiones y en los desórdenes de la personalidad. Buenos Aires: Paidós; 1994.

Knight RP. Borderline states. In: Stone MH, editor. Essential papers on borderline disorders. New York: New York University Press; 1986. p.159-173.

Lahmeyer HW, Reynolds CF, Kupfer D, King R. Biologic markers in borderline personality disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 1989;50:217-25.

Liebowitz MR, Klein DF. Hysteroid dysphoria. *Psychiatr Clin North Am* 1979;2:555-75.

Lieb K, Völlm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry* 2010;196:4-12.

Links PS, Steiner M, Bolago I, Irwin D. Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. *J Personal Disord* 1990;4(2):173-81.

Loew T, Marrius N, Muelbacher M, Kaplan P, Cerstin N, Kettler C y col. Topiramate for women with borderline personality disorder. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26: 61-6.

Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* 2003; 4: 819-28.

Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148(8):1064-7.

Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest* 2009;119(4):726-36.

Mc Namara E, Reynolds Ch, Soloff P, Rossi A, Spiker D, Coble P. EEG sleep evaluation of depression in borderline patients. *Am J Psychiatry* 1984;141:182-6.

Mobascher A, Mobascher J, Schlemper V, Winterer G, Malevani J. Aripiprazole pharmacotherapy of borderline personality disorder: A series of three consecutive case reports. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39(3):111-2.

Morris JS, Friston KJ, Büchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ, y col. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Nature* 1998;383:812-5.

Nickel M, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler Ch, Pedrosa Gil F, Bachler E, y col. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double blind, placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 2006;163:833-8.

O'Donohue W, Fowler KA, Lilienfeld SO. *Personality disorders. Toward the DSM-IV*. Los Angeles: Sage Publications; 2007.

Paris J, Gunderson J, Weinberg I. Interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry* 2007;48(2):145-54.

Parsons B, Quitkin FM, Stewart JW, Tricamo E, Ocepik-Welikson K, Harison W y col. Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull* 1989;25: 524-34.

Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:148-58.

Pinto OC, Akiskal HS. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV Major Mood Disorder. *J Affect Disord* 1998;51, 333-43.

Rifkin A, Quitkin F, Carrillo C, Blumberg AG, Klein DF. Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:519-23.

Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970; 126 (7):983-7.

Schmahl, C., Bremner, JD. Neuroimaging in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 2006; 40:419-27.

Schoenbaum G, Roesch MR, Stalnake TR, Takahasi Y. A new perspective on the role of the orbitofrontal cortex in adaptive behaviour. *Nature Review Neuroscience* 2009;10: 885-92.

Serban G, Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1984;141(11):1455-8.

Sheard MH. Lithium in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis* 1975;160:108-18.

Sheard MH, Marini JL, Bridges CL, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976;133(12):1409-13.

Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008;165:429-42.

Siever LJ, Davis KL. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148(12):1647-58.

Siever L, New A, Kirrane R, Sherie N, Koenisberg H, Grossman R. New biological strategies for personality disorders. En: Silk K, editor. *Biology of personality disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1998. p.27-56.

Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tiescher O, Levy KN, y col. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164(12):1776-9.

Silk K, Lohr N, Cornell D, Harel T, Saakvitne K, Zis A, Buttenheim MC. The dexamethasone suppression test in borderline and nonborderline affective patients. En: Mc Glashan T, editor. *The borderline current empirical research*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1985.

Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA, Livesley JW, Siever LJ. The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol Psychiatry* 2002;51:936-50.

Soloff P, George M, Nathan S. The dexamethasone suppression test in patients with borderline personality disorders. *Am J Psychiatry* 1982;139:1621-23.

Soloff PH, Cornelius JR, George A, Nathan S, Perel JM, Ulrich R. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:377-85.

Stahl SM. *Stahl's illustrated. Mood stabilizers*. New York: Cambridge University Press; 2009.

Steiner M, Links P. Biological markers in borderline personality disorder: an overview. *Can J Psychiatry* 1988;33:350-4.

Stern A. Psychoanalytic investigation of and therapy in the borderline group of neuroses. En: Stone MH, editor. *Essential papers on borderline disorders*. New York: New York University Press;1986.p.54-73.

Sternbach H, Fleming J, Extein I, Potash ALC, Gold M. The dexamethasone suppression and thyrotropin-releasing hormone test in depressed borderline patients. *Psychoneuroendocrinology* 1983;9:107-13.

Stone MH. *Abnormalities of personality. Within and beyond the realm of treatment*. New York, London: W. W. Norton & Company; 1993.

Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld R, Altshuler LL, Bowden Ch, Calabrese JR, y col. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:870-6.

Teicher MH, Glod CA, Aaronson ST, Gunter PA, Schatzberg AF, Cole JO. Open assessment of the safety and efficacy of thioridazine in the treatment of patients with borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989;25(4):535-49.

Van den Eynde F, Senturk V, Naudts K, Vogels C, Bernagie K, Thas O y col. Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28: 147-55.

Zieher LM De la neurona a la mente: una aproximación racional al uso de los psicofármacos. *Psicofarmacología* 1999;1:2-6.

Zimmerman DJ, Choi-Kain LW. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in borderline personality disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry* 2009;17(3):167-83.

Evaluación neuropsicológica en el trastorno depresivo

Demián F. Goldstein

Resumen

En este artículo el énfasis se coloca en la utilidad de la evaluación neuropsicológica en pacientes con depresión. Se relevan los métodos de detección de disfunciones específicas de la atención, sensopercepción, memoria, lenguaje, planificación y resolución de conflictos y su relación con la función de la corteza prefrontal. Se destacan las alteraciones atencionales como la disminución de la velocidad de procesamiento de la información para llevar a cabo las tareas exigidas en tiempo razonable, la capacidad de dirigir la atención hacia una tarea única, o lograr realizar el cambio de estado cognitivo con la rapidez necesaria en tareas de múltiples variables. Se brindan elementos para la evaluación de la memoria de trabajo, la principal función de la memoria que se ve circunstancialmente alterada en personas depresivas, lo cual cuando se acompaña de alteraciones atencionales e inhibición, en adultos mayores hace sospechar la existencia de un cuadro demencial conocido como pseudodemencia. Se describen las técnicas y los tests neuropsicológicos que pueden resultar útiles para evaluar personas que sufren de depresión y se aportan sugerencias para la conformación de una batería de evaluación que pueda asistir al clínico a la hora de establecer un perfil de rendimiento neuropsicológico basado en datos objetivos y comparables a través de la evolución del cuadro y la acción terapéutica impartida.

Introducción

Las particularidades neuropsicológicas de la depresión se manifiestan en la merma de las funciones ejecutivas ligadas con la corteza prefrontal y en la inhibición y el entecimiento psicomotor que acompañan al estado de ánimo depresivo, no como simple epifenómeno, sino como parte nodal del trastorno [1].

En los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR [2] para el episodio depresivo mayor se describen dos de ellos de índole cognitivo:

5. *agitación o entecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar entecido),*

8. *disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una*

observación ajena).

Además se postulan otros criterios relativos a la baja modulación del estado de ánimo:

1. *estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (por ejemplo, se siente triste o vacío),*

2. *disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás),*

6. *fatiga o pérdida de energía casi cada día.*

Disfunción ejecutiva

Los primeros indicios de asociación de estas dos variables, la cognitivo-ejecutiva y la anímica, se dieron con la observación de pacientes que habían sufrido lesiones traumáticas o vasculares unilaterales.

Desde la Neurología, Babinski, por ejemplo, señaló que en pacientes con daño en el hemisferio derecho se observaba indiferencia y anosognosia (3). Frente a este mismo tipo de daño Hecaen describió la reacción de indiferencia que incluye falta de interés en la gente, disfrute del sentido del humor y las bromas, así como desinterés en las propias fallas (4). Bleuler, por su parte, relacionó la posibilidad de aparición del estado de ánimo melancólico luego de que la persona sufriera un accidente cerebrovascular (5). Sin embargo, fue Luria quien asoció la baja iniciativa, la hipobulia y la dificultad de resolución de problemas en personas con afectación frontal (6) brindando las bases del corpus teórico y práctico de la evaluación neuropsicológica de las funciones frontales (7) a las cuales Fuster denominaría funciones ejecutivas (8) y, posteriormente, Lezak las asociaría con la capacidad de funcionamiento global que

presenta un individuo para llevar a cabo una vida independiente, autónoma y socialmente adaptada (9).

El concepto de funciones ejecutivas hace referencia a aquellos procesos encargados de la asociación y la combinación de elementos de información sencillos con el objetivo de solucionar problemas complejos.

La corteza prefrontal (CPF) está asociada con el desarrollo y el control de tareas esenciales para un adecuado funcionamiento global del individuo. Entre estas funciones podemos destacar: planificación de desarrollo y ejecución de tareas, razonamiento analógico, deductivo e inductivo, inhibición, anticipación y atención sostenida, dirección y asignación de recursos cognitivos, estimación de hechos y duración de eventos, adaptación a situaciones novedosas, desarrollo e implementación de estrategias para guiar el comportamiento y el escaneo en el archivo de memoria, fluencia (verbal e ideativa), conceptualización e *insight* (introspección), toma de decisiones

Características neuropsicológicas

La manifestación neuropsicológica de la depresión está caracterizada por la disminución de las funciones ejecutivas, principalmente la de atención dividida y la multitarea. El ententecimeinto cognitivo significa que la velocidad de procesamiento de la información no es suficiente para llevar a cabo las tareas exigidas en un tiempo razonable. Al mismo tiempo, impacta de manera directa sobre la capacidad de dirigir la atención hacia una tarea única y poder sostenerla en el tiempo, tendiendo así a discontinuarla. En el otro extremo, cuando es requerida más de una línea atencional, la persona no logra realizar el cambio de estado cognitivo con la rapidez necesaria, con el consecuente fracaso en el rendimiento.

La memoria es una función que puede encontrarse parcialmente afectada en personas con depresión. La memoria de trabajo es la principal función de la memoria que se ve circunstancialmente alterada en personas depresivas lo cual, cuando se acompaña de alteraciones atencionales e inhibición, en adultos mayores, hace sospechar la existencia de un cuadro demencial conocido como pseudodemencia. La memoria de trabajo es un sistema que mantiene y manipula información recientemente presentada y que se utiliza en el momento para guiar la conducta del individuo. Se trata de un sistema atencional operativo para trabajar con contenidos de la memoria (10), por lo que no contiene información propiamente dicha. Las estructuras neuroanatómicas asociadas con este proceso son el hipocampo y las diferentes subdivisiones de la corteza prefrontal.

Existe evidencia de que la estructura asociada con la memoria de trabajo, el hipocampo, demuestra reducción de hasta un 20 % de su volumen (11). Aspectos relativos a la memoria también estarán afectados negativamente por la incidencia de las variables atencionales descritas (12). La dificultad para sostener la atención, así como la incapacidad habitual para realizar un frecuente cambio de líneas atencionales, hacen que la información retenida sea escasa comparada con sujetos normales. Si bien en este caso la disfunción es atencional, el impacto sobre la esfera mnésica es importante, por lo que deberá determinarse cuidadosamente el origen de la disfunción a fin de descartar la presencia de un trastorno cognoscitivo formal, como una demencia.

Evaluación de las funciones neuropsicológicas

La evaluación neuropsicológica está dirigida a las personas que experimentan un cambio en sus funciones cognitivas y com-

portamentales que impacta en el desempeño de su vida cotidiana. El procedimiento, en general, contempla una entrevista diagnóstica, observaciones comportamentales y la administración de baterías de tests estandarizados.

Las áreas evaluadas por las baterías incluyen habilidades intelectuales, resolución de problemas y conflictos, planificación estratégica, abstracción, memoria y aprendizaje, funciones ligadas con el lenguaje, función sensorimotora y aspectos de la personalidad.

Los tests administrados pueden, además, complementarse con estudios de imágenes y electroencefalografía enriqueciendo, así, el material disponible para el análisis del caso.

La evaluación neuropsicológica puede ayudar a obtener respuestas a interrogantes tales como la capacidad para el autocuidado, el funcionamiento en ambientes laborales, el seguimiento terapéutico, la capacidad de sostener relaciones complejas, y la prevención del advenimiento de deterioro cognitivo y comportamental, entre otras cosas.

Conformación de la batería de tests

Una batería de tests debe estar conformada, ante todo, por su idoneidad ambiental. Esto implica que las pruebas puedan ser administradas de manera efectiva, en un ámbito que lo permita y con un presupuesto que contemple su continuidad. Una batería para la evaluación neuropsicológica de los trastornos depresivos podrá conformarse con los siguientes tests:

1. Miniexamen del estado mental (MMSE).
2. Test del reloj.
3. Test auditivo verbal de Rey.
4. Figura compleja de Rey-Osterrieth.
5. *Trail making A y B*.
6. Test de Stroop.

7. Test de fluencia verbal (COWAT).
8. Test *Go-No go*.
9. Torre de Hanoi.
10. Pruebas adicionales de lenguaje, cálculo, praxia y otras pruebas neurológicas.

Desde luego que otros tests y pruebas pueden adicionarse, así como resulta posible quitar algunos de los que aquí se mencionan ya que es inherente a la preferencia del examinador. A continuación se brinda una descripción de los tests utilizados y sus ventajas en relación con el uso para la evaluación en personas con depresión.

Test del reloj

El Test del reloj consiste en solicitar al paciente que dibuje un reloj lo mejor que pueda. Luego se lo instruye para que coloque las 11:10 sin especificar que sea con agujas u otra forma. A continuación se le solicita que copie un reloj dibujado por el administrador (en ese momento o previamente impreso en otra hoja).

Es de sencilla y rápida administración y el objetivo es evaluar aspectos globales ejecutivos, daño focalizado, negligencia hemisférica, memoria de trabajo espacial, conservación de los engramas visuales, capacidad gestáltica visuoconstructiva-espacial en la fase de copiado y operaciones de conversión matemático-simbólicas. Este test es sensible al daño focal parietal y frente aspectos de control inhibitorio de la CPF (13).

Es útil para evaluar funciones atencionales desmejoradas en pacientes que presentan alteraciones del estado de ánimo o un trastorno ansioso. Es indiscutible su utilidad en cuadros de deterioro cognoscitivo como las demencias instaladas o potenciales y la depresión postraumática, y también los deterioros cognoscitivos que se inician como depresión. En los casos de pseudo-demencias, la invariabilidad de las sucesi-

vas producciones puede indicar la ausencia de alteración cognoscitiva pura e incrementar la sospecha sobre factores anímicos intervinientes. Es altamente valorada su aplicación en pacientes agudos que presentan confusión, ya que es sensible a los cuadros de *delirium* y traumatismo craneoencefálico, y se advierten cambios significativos en sucesivas tomas realizadas en horarios diferentes.

Existe evidencia de que las personas de edad avanzada que manifiestan cuadros depresivos y disfunción ejecutiva concomitante tienen menor rendimiento que aquellos que presentan depresión sin disfunción ejecutiva y los que no presentan depresión (14).

Figura compleja de Rey-Osterrieth

El objetivo de la administración de este test es evaluar aspectos de la memoria de trabajo espacial, el escaneo visual y la capacidad gestáltica visuoconstructiva-espacial en la fase de copiado. En una segunda etapa, la evaluación de la memoria inmediata y el resto de memoria de trabajo de la "paleta visuoconstructiva".

Otros elementos que contempla este test son la forma cómo encara la tarea, la habilidad de transferencia geométrica espacial, la atención y la inhibición de interferencias espaciales, y la capacidad de mantener "en línea" información visual sin significado o contenido semántico (15).

Es útil su aplicación en pacientes con cuadros de deterioro cognoscitivo como las demencias instaladas o potenciales. Es útil para evaluar funciones ejecutivas de planificación y organización en pacientes que presenten alteraciones del estado de ánimo ya que impacta sobre la memoria de trabajo, pero se advierte menor recolección de subestructuras detalladas al encontrarse disminuida la capacidad organizacional. En trastornos depresivos se observan per-

severaciones e incremento del tiempo de ejecución con recolección posterior insuficiente del material presentado [16].

Trail making tests

El *trail making* se resuelve uniendo una secuencia de números en orden y utilizando líneas de conexión entre esos números (TMA). La parte B (TMB) intercala letras del abecedario y requiere que la persona realice dos secuencias paralelas (1-A-2-B-etcétera).

El objetivo del empleo del TMA es la evaluación de la habilidad para mantener una secuencia única "en línea", mediante el análisis de la capacidad atencional unidireccional atribuible a la CPF. Sirve, además, como tarea de control y prelude para la administración de la versión TMB.

El TMB evalúa la habilidad para alternar tareas que requieren mantener simultáneamente dos secuencias paralelas. Los factores involucrados son, además de la velocidad y el escaneo visual, la inoculación de interferencias, utilización del *feed back* para guiar la conducta y la inhibición de la perseveración de categorías previas. Este test es sensible para la evaluación funcional de la CPF dorsolateral [17].

Test de fluencia verbal

Este test mide la velocidad de producción verbal y las estrategias de búsqueda y recuperación de material aprendido [18]. Se cree que involucra la integración de áreas prefrontales y el cíngulo anterior, así como el acceso a las áreas de producción (Broca) y comprensión del lenguaje (Wernicke), con la utilización de recursos del sistema límbico y estructuras temporales ambas de almacenamiento.

Es de fácil aplicación y extremadamente útil en la práctica cotidiana ya que permite comparar la producción del paciente en

cortos intervalos intertest.

El test se compone de dos secciones:

Fluencia verbal

1. Generar tantas palabras como pueda con la letra P, M y L (excluir nombres propios) en 1 minuto.

Fluencia semántica

1. Generar tantas palabras de una categoría específica (animales, flores, comidas, etcétera) como sea posible en 1 minuto.

Se registra evidencia obtenida en estudios realizados con resonancia magnética funcional RMF en donde la activación de la corteza prefrontal izquierda y el cíngulo anterior se encuentra atenuada en personas con depresión comparada con la observable en sujetos normales [19]. La producción de palabras es menor en personas deprimidas frente a las no deprimidas [20].

Este test se ha utilizado para medir la efectividad de los IRSS en pacientes con depresión [21, 22], donde personas con retardo psicomotor, que podrían tener un déficit dopaminérgico, presentan menor rendimiento que aquellas personas sin esta sintomatología, al mismo tiempo que son resistentes al tratamiento con el IRSS utilizado [23].

Pruebas Go-No go

El objetivo del empleo este tipo de tests es la evaluación de la habilidad para inhibir una respuesta motora diferente a la requerida inmediatamente antes. La interrupción de la secuencia de respuesta evalúa la capacidad inhibitoria de la CPF orbitaria sobre estructuras subcorticales. La prueba cuenta con dos secciones que se alternan aleatoriamente entre sí una y otra vez, en donde la persona debe:

1. Levantar los dedos índices cuando el examinador realiza un golpe.
2. No levantar ningún dedo cuando el examinador realiza dos golpes.

En ocasiones los pacientes depresivos no logran inhibir el impulso *No-Go*, o bien muestran un retardo en su inhibición [24], lo cual hace que la tardanza de reacción produzca una respuesta inadecuada al estímulo y haga que la prueba falle.

Un estudio [25] correlacionó una *performance* superior en un paradigma afectivo *Go-No go* cuando fue precedido por estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en la corteza prefrontal derecha. La EMTr utilizada en trastornos depresivos demostró una mejoría de los puntajes del Inventario de depresión de Beck (BDI) y la Escala de Hamilton (HAM-D) [26].

Test de Stroop

Este es un test ampliamente utilizado para indagar sobre la capacidad de suprimir estímulos de respuesta automática, imponiendo un esfuerzo atencional voluntario. A partir de evidencias obtenidas con resonancia magnética funcional, se considera que este test es sensible a la activación de la CPFDL y el cíngulo anterior.

Existen procesos automáticos y otros que son específicamente dirigidos. Los procesos automáticos son, por ejemplo, la respiración, el habla, dirigir los movimientos, tomar decisiones básicas y aprendidas, etcétera. Otros procesos requieren un gasto atencional mayor y de un nivel superior de conciencia, por ejemplo, decidir qué hacer, cómo responder ante una pregunta compleja, etcétera.

En este caso, con el Test de Stroop se interfiere en un proceso automático atencional como es leer el nombre de un color, escribiendo el término que refiere ese color con otro distinto (por ejemplo, se escribe rojo en color azul y la persona tiene que decir "azul"), de esta manera se divide la atención de un proceso automático que es el de leer, por un proceso que requiere

mediatización conciente intencionada [27]. Es sencillo de administrar y arroja datos importantes respecto de la atención voluntaria.

Torre de Hanoi

Es un test de sencilla aplicación dedicado a evaluar la capacidad lógica de planeamiento y resolución de conflictos que implican un desempeño de la corteza prefrontal.

Se presenta en forma de juego de ingenio y consta de un tablero con tres palillos verticales, en los cuales se encuentran 3 discos: uno grande, otro mediano y uno pequeño. Se trata de llevar los discos al tercer palillo, pero las reglas son que deben moverse de a uno por vez y nunca puede apoyarse un disco más grande sobre uno más pequeño.

Por lo general, este test es bastante útil para evaluar la capacidad de resolución de conflictos y la existencia de errores de perseveración. La anticipación del movimiento futuro es un atributo de la función ejecutiva prefrontal y se encuentra disminuida en personas con trastornos depresivos, quienes presentan marcada dificultad para la correcta resolución de esta prueba. En una versión adaptada conocida como Torre de Londres, se observó en estudios de SPECT que, comparados con sujetos control, los pacientes depresivos presentaban considerable inhibición de la perfusión de la corteza ventromedial prefrontal derecha, el *gyrus* frontal superior izquierdo acompañado por un aumento de la perfusión del *gyrus* temporal superior derecho y la ínsula [28].

Conclusiones

En este artículo el énfasis se colocó en la utilidad de la evaluación neuropsicológica en pacientes con depresión. La evaluación neuropsicológica facilita la detección de disfunciones específicas de la atención, la

senso percepción, la memoria, el lenguaje, la planificación y la resolución de conflictos, entre otras. En este tipo de trastornos se observa que la merma de las funciones ejecutivas acompaña al estado de ánimo depresivo, así como al conjunto de signos y síntomas que definen a la depresión como

entidad. La afectación de las funciones prefrontales de tipo ejecutivas presenta un campo de particular atención clínica para establecer patrones de rendimiento neuropsicológico y utilizarlos en la medición de futuros tratamientos.

Referencias bibliográficas

1. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry*. 2001 Mar;178:200-6.
2. DSM-IVtr. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, texto revisado. Masson, Barcelona, 2005.
3. Babinski J. Contribution a l'etude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique (anosognosie). *Revue Neurologique*, 1914, 27: 845-848.
4. Hecaen, H., Ajuriaguerra, de J., & Massonet, J. (1951). Les troubles visuo-constructives par lesion parieto-occipitale droite. *Encephale*, 1951, 40, 122-179.
5. Bleuler, EP. Tratado de Psiquiatría. Espasa-Calpe, Madrid, 1967.
6. Luria AR. The working brain: an introduction to neuropsychology. New York: Basic Books, 1973.
7. Luria AR. Restoration of Function After Brain Injury. New York, Pergamon Press, 1963.
8. Fuster JM. The prefrontal cortex: Anatomy, Physiology an Neuropathology of frontal lobes. New York, 2nd ed. Raven Press, 1989.
9. Lezak MD. The problem of assessing executives functions. *Int J Psychol* 1982; 17: 281-297.
10. Tirapu-Ustároz J, Muñoz-Céspedes J. Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 2005; 41 (8): 475-484.
11. Sapolsky, R. Depression, Antidepressants, and the Shrinking Hippocampus; *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 October 23; 98(22): 12320-12322.
12. Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2003 Mar; 182:214-20.
13. Libon DJ, Swenson R, Barnoski E, y Sands LT. Clock drawing as a assessment tool in dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1993; 8(5): 405-416.
14. Woo BK, Rice VA, Legendre SA, Salmon DP, Jeste DV, Sewell DD. The clock drawing test as a measure of executive dysfunction in elderly depressed patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, Vol. 17, No. 4, 190-194 [2004].

15. Knight J, Kaplan E. The Handbook of Rey-Osterrieth Complex Figure Usage: Clinical and Research Applications. Psychological Assessment Resources Inc (2004).

16. Rosenstein LD. Visuoconstructional drawing ability in the differential diagnosis of neurologic compromise versus depression. Arch Clin Neuropsychol. 1999 May; 14 (4):359-72.

17. Misdraji EL, Gass CS. The Trail Making Test and its neurobehavioral components. J Clin Exp Neuropsychol. 2009 May 20:1-6.

18. Parker DM, Crawford JR. Assessment of frontal lobe function. En Crawford JR, Parker DM, McKinlay WW, eds. A handbook of neuropsychological assessment. London: Earlbaum; 1992. p. 267-91.

19. Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Yokota N. Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. Neuropsychobiology 2003; 47: 21-6.

20. Radvin LD, Katzen HL, Agrawal P, Relkin NR. Letter and semantic fluency in older adults: effects of mild depressive symptoms and age stratified normative data. Clin. Neuropsychol 2003; 17: 195-202.

21. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT: Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. Neuroreport 1997; 8:1057-1061.

22. Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH: The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. Am J Psychiatry 2003; 160:64-75.

23. Taylor BP, Bruder GE, Stewart JW, McGrath PJ, Halperin J, Ehrlichman H, Quitkin FM. Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed outpatients. Am J Psychiatry. 2006 Jan;163(1):73-8.

24. Kaiser S, Unger J, Kiefer M, Markela J, Mundt C, Weisbrod M. Executive control deficit in depression: event-related potentials in a Go/Nogo task. Psychiatry Research: Neuroimaging April 2003; Vol. 122, Issue 3, p169-184.

25. Berman F, Fregni F, Boggio P, Thut G, Northoff G, Otachi P T M, Rigonatti S, Marcolin M, Pascual-Leone A. Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task in patients with major depression: Role of stimulation site and depression severity. Psychiatry Research – 2006, Vol. 141, Issue 1, p. 1-13.

26. G. Savi, E. Galeano, A. Lyford-Pike, J. Otegui. Estimulación transcraneal magnética en trastornos depresivos. Revista de Psiquiatría del Uruguay. Vol 65 N° 1, Mayo 2001.

27. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 18, 643-662. 1935.

28. Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Van de Wiele C, Ham H, Pyck H, Vandierendonck A, Van Heeringen C, Dierckx R. Blunted prefrontal perfusion in depressed patients performing the Tower of London task. Psychiatry Research: Neuroimaging, Vol. 139, Issue 1, pages 31-40.

Síndrome depresivo inducido por interferón

Olga Bondolfi

Resumen

El mayor uso de interferón en el tratamiento de numerosas enfermedades condujo al estudio de los efectos adversos psiquiátricos que se presentan en estos tratamientos.

Los interferones son citoquinas producidas en el organismo como respuesta a una infección viral, que tienen además propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas. La administración terapéutica de interferones recombinantes está basada en estas funciones.

El interferón alfa es utilizado en el tratamiento de la hepatitis C crónica activa, la hepatitis B, melanoma, carcinoma renal y otras patologías. El interferón beta (1a y 1b) está indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Se han reportado, con frecuencia, efectos adversos psiquiátricos con el uso de interferones, especialmente con el interferón alfa, que pueden ocurrir al inicio del tratamiento, o más tarde, como resultado de su uso continuado.

Los más comunes son: ánimo depresivo, anhedonia, ansiedad, irritabilidad e ideación suicida. También fatiga, insomnio, anorexia, dolor, entecimiento psicomotor y trastornos cognitivos.

Estos síntomas limitan la adhesión al tratamiento y, a veces, precipitan su discontinuación, por lo cual está indicado el uso de antidepresivos, especialmente de los inhibidores de la recaptación de serotonina.

Este capítulo tiene como objetivo una revisión de los diversos mecanismos que se han propuesto para explicar la depresión inducida por interferón:

1) Activación de citoquinas proinflamatorias, con inducción de la 2,3 indolamina dioxigenasa (IDO), enzima limitante de la llamada "vía de las kynureninas", la más importante del catabolismo del triptófano. Al producirse su activación, disminuye la disponibilidad de triptófano y, consecuentemente, la producción de serotonina en el sistema nervioso central.

2) Activación de la microglía y modificaciones en la neurotransmisión glutamatérgica.

3) Activación hipotálamo-pituitaria-adrenal.

4) Disfunción tiroidea.

5) Cambios en los ganglios basales, que estarían relacionados con la fatiga.

La literatura actual adjudica un papel central a la *hipótesis de la depleción de la serotonina, por vía de la inducción de la IDO*, que representa una importante conexión entre la activación del sistema inmune y la fisiopatogenia de la depresión.

Finalmente, se revisarán los criterios de prevención y la utilización de antidepresivos en este síndrome, destinados a mejorar la adhesión y posibilitar la continuidad del tratamiento con interferón.

Introducción

Se han reportado con frecuencia eventos adversos psiquiátricos en pacientes tratados con interferón. El más común de ellos es la *depresión*.

Los síntomas de la *depresión inducida por interferón* son similares a los descriptos en el trastorno depresivo mayor, y a veces llegan tanto a la ideación como a los intentos de suicidio. Es importante el conocimiento de esta patología, su prevención, detección precoz y eventual tratamiento con antidepresivos, a fin de evitar el agravamiento del cuadro y los riesgos de la discontinuación del tratamiento inmunomodulador.

Sobre el interferón

El interferón (IFN) fue descubierto como agente antiviral en 1957 por Isaacs y Lindenmann, cuando realizaban estudios de interferencia con el virus de la influenza.

Los interferones constituyen una familia de proteínas secretadas en respuesta a la infección viral, para prevenir la infección de otras células, fenómeno referido como "interferencia viral". Los interferones tienen, además, complejas propiedades inmunomodulatorias y antiproliferativas.

Fueron identificados dos tipos de IFN, por sus características funcionales y moleculares:

- Tipo I: a) IFN alfa, es una familia de proteínas relacionadas codificadas por distintos genes, sintetizadas por los leucocitos.

- b) IFN beta es una sola proteína, codificada por un gen distinto de los anteriores y producida por los fibroblastos.

Tanto el Interferón alfa como el beta tienen el mismo receptor en la membrana celular.

- Tipo II: IFN gamma, no comparte su receptor con los interferones del tipo I y su estructura proteica es distinta. El interferón gamma es sintetizado por células del siste-

ma inmune denominadas *natural killers* (NK), Th 1 y TCD 8+.

Para producir los interferones alfa y beta de uso terapéutico se utiliza tecnología recombinante de ADN en cultivos de tejidos (Ceballos y Sabatté, 2005).

Interferón alfa, depresión y trastornos cognitivos

El IFN alfa pegylado (denominado así por el agregado de una molécula de polietilenglicol, que modifica la farmacocinética del IFN alfa asociado con ribavirina, se utiliza en el tratamiento de la hepatitis C crónica activa. Los pacientes con patología psiquiátrica tienen mayor prevalencia de hepatitis C que la población general, y es de especial consideración el caso de los pacientes usuarios de drogas endovenosas, ya que el 80 % tiene comorbilidad con hepatitis C.

El IFN alfa se utiliza también para el tratamiento de la hepatitis B, el melanoma, el carcinoma renal y otras patologías.

Si bien la depresión es el más común de los efectos adversos psiquiátricos debidos al uso del IFN alfa, también pueden presentarse otros trastornos del ánimo como hipomanía, manía o estados mixtos, aunque con menor frecuencia. Existen escasas referencias sobre la producción de síntomas psicóticos (Onyke y col., 2004; Fattovich y col., 1996).

La depresión inducida por IFN alfa se reporta con una incidencia variable, entre el 17 y el 58 % (Musselman y col., 2001; Hauser y col., 2002). Puede depender de la duración del tratamiento y de la dosis, ya que se presentaría con más frecuencia en los tratamientos prolongados con dosis altas. La presencia de depresión basal (antes de iniciar el tratamiento con interferón) es un predictor del posible desarrollo de un síndrome depresivo.

El síndrome depresivo inducido por IFN alfa está caracterizado por dos sub-síndro-

mes, con distintos momentos de comienzo y diversas respuestas al tratamiento, disociación que sugiere distintos mecanismos fisiopatológicos.

Suelen estar presentes los siguientes síntomas: ánimo depresivo, anhedonia, ansiedad, irritabilidad, insomnio e ideación suicida; que se acompañan de síntomas somáticos o neurovegetativos: fatiga, pérdida del apetito, dolor y enlentecimiento psicomotor (de desarrollo temprano, en las primeras semanas del tratamiento).

Estos últimos síntomas no específicos son los mismos que se describen luego de la administración en animales de citoquinas proinflamatorias, tales como IL 1beta, IL 6 y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF alfa), respuesta denominada *sickness behavior*. Estos síntomas son similares a los neurovegetativos y somáticos de la depresión en humanos (Yirmiya y col., 2000).

Los síntomas específicamente depresivos, de desarrollo más tardío (entre el segundo y el quinto mes de tratamiento con IFN), tienen buena respuesta a los IRSS, mientras que en los síntomas como fatiga y anorexia la respuesta es escasa.

Una especial mención requiere la aparición de irritabilidad, síntoma frecuente, que estaría vinculado a la disminución de serotonina y que responde al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS). Dado que también pueden presentarse hipomanía y manía disfórica en los pacientes que reciben IFN alfa, es necesaria una cuidadosa evaluación de estos síntomas y el correcto diagnóstico diferencial, por los riesgos del uso de antidepresivos (Raison y col., 2005; Loftis y Hauser, 2004).

Además, fueron descriptos trastornos cognitivos (10 al 20 %), como dificultades en la concentración, déficit en la memoria, en la fluencia verbal y en la función ejecu-

tiva. Estos trastornos pueden ser transitorios y desaparecer luego del tratamiento, pero ya en 1991 Meyers y colaboradores habían descripto casos de persistencia de esos síntomas, cesada la administración de IFN.

Los síntomas depresivos asociados con IFN alfa son generalmente transitorios y remiten luego de la terminación del tratamiento con la supresión del fármaco, aunque se han reportado casos de agravamiento de la depresión luego de la finalización, con intentos de suicidio consumados, en varios casos, en pacientes tratados por hepatitis C y por carcinoma renal (Riffle, 1998; Janssen, 1994; Koseki, 2000).

Interferón beta y depresión

Los interferones beta 1a y beta 1b se utilizan para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM).

El IFN beta 1a es una proteína glucosilada recombinante con una secuencia de aminoácidos idéntica al IFN beta natural.

El IFN beta 1b es un producto no glucosilado recombinante en el cual la serina es sustituida por la cisteína en posición 17.

En el caso de la esclerosis múltiple (EM) se dificulta la diferenciación del síndrome depresivo producido por el uso terapéutico del IFN beta, del que espontáneamente se manifiesta en esa enfermedad, que incluye síntomas como insomnio, fatiga y falta de concentración (Goeb y col., 2006).

El trastorno depresivo mayor ocurre entre el 25 y 50 % de los pacientes con EM durante el curso de la enfermedad (Sadovnick y col., 1996). Además, el trastorno depresivo mayor y los episodios maníacos pueden ser manifestaciones psiquiátricas de lesiones desmielinizantes, que pueden presentarse como síntomas iniciales de la enfermedad, aún antes de la aparición de los síntomas neurológicos (Goeb y col., 2006). Es de importancia subrayar esto último porque

autores como Garland y Zis (1991) y Mapelli y Ramelli (1981) han reportado casos de pacientes que presentaron síntomas maníacos que fueron tratados con neurolepticos o con Litio sin mejoría. La aparición de los primeros síntomas neurológicos de la EM en esos pacientes fue inicialmente interpretada como debida a toxicidad por los psicofármacos. El uso de pulsos intravenosos de metilprednisolona, bajo cobertura con Litio, produjo una remisión dramática de los síntomas psiquiátricos y neurológicos.

De todos modos, el hecho de que el paciente presente un episodio depresivo o maníaco no contraindica el tratamiento con IFN beta, si se agrega el tratamiento psiquiátrico adecuado.

Aunque los IFN alfa y los beta son ambos citoquinas proinflamatorias, que comparten sistemas de activación inmune, la asociación entre IFN beta y depresión no ha sido confirmada por estudios rigurosos: Zephir y colaboradores (2003) en una investigación sobre 106 pacientes con EM tratados con IFN beta, evaluados antes y después de 12 meses de tratamiento, concluyen que la depresión leve que presentaba el 85 % de los pacientes al inicio del tratamiento no fue modificada por el uso de IFN beta.

Patten y Metz (2001) analizaron un estudio multicéntrico (PRISMS) que incluyó 560 pacientes de 22 centros, en 9 países, con un seguimiento de 24 meses, donde se confirmó que la depresión es común en personas con EM, pero no se evidenció un incremento de la sintomatología depresiva en asociación con IFN beta.

Los mismos autores (Patten y Metz, 2002) analizaron el estudio clínico SPECTRIMS, que se realizó con 365 pacientes tratados con IFN beta o placebo, con un seguimiento de 36 meses, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Mohr y colaboradores (1997a) en un estudio sobre 85 pacientes, de 6 meses de duración, refieren el hallazgo de nuevos casos de depresión, o incremento de las ya existentes dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento. En otros trabajos, los mismos autores (Mohr y col., 1996, 1997b) hacen referencia al empeoramiento de los síntomas depresivos 6 meses después de la primera inyección, así como de la mayor adhesión al tratamiento cuando esos pacientes son tratados por su depresión.

El uso de IFN beta puede inducir un síndrome depresivo y generar riesgos en pacientes vulnerables. Los intentos de suicidio y la ideación suicida ocurren más frecuentemente en pacientes con EM que en la población general (Sadovnick y col., 1991). La reducción de la actividad serotónica ha sido demostrada en EM y en otros pacientes con enfermedades neurológicas que han cometido suicidio, y también se encontró una disminución de la secreción nocturna de melatonina en pacientes con EM que han presentado ideación suicida o intentos de suicidio (Roos, 1974; Sandyk y Awebuch, 1993).

Lana-Peixoto y colaboradores presentaron en 2002 un reporte acerca de un adulto joven, sin historia de trastornos afectivos previos, que manifestó depresión e ideación suicida en coincidencia con el incremento de la dosis de IFN beta 1a. En una tercera recaída, y luego de 5 años de tratamiento, fue necesario aumentar al doble la dosis de IFN beta 1 a. Pocas semanas después, comenzó a quejarse de marcada preocupación acerca de su enfermedad, irritabilidad, desánimo y recurrentes pensamientos suicidas. Los síntomas remitieron completamente luego de la discontinuación del IFN, que fue sustituido por otra medicación (Lana-Peixoto y col., 2002). Los autores concluyeron que los pacientes con EM tra-

tados con IFN beta 1a pueden desarrollar depresión con pensamientos suicidas cuando son tratados con altas dosis de IFN.

Algunos pacientes pueden estar más expuestos a una depresión cuando son tratados con IFN beta: pacientes con historia reciente de depresión pueden tener un alto riesgo de depresión dentro de los 2 meses posteriores a la iniciación del tratamiento, aún no estando deprimidos al comenzar la administración del IFN beta (Mohr y col., 1999).

La presencia de depresión mayor en pacientes que reciben IFN beta 1b está asociada, en la mayoría de los casos, con una historia de patología psiquiátrica anterior a la indicación del tratamiento. La utilización de antidepresivos en estos pacientes permite disminuir los riesgos y favorecer el mantenimiento del tratamiento (Feinstein y col., 2002).

Goeb y colaboradores reportaron el caso de un paciente con historia de depresión mayor recurrente, que al cabo de 8 meses de tratamiento con IFN beta 1a presentó un episodio confusional, con alucinaciones auditivas e ideación delirante. La sintomatología cedió con el retiro del IFN y la administración de neurolépticos. Los autores consideraron el caso como una exacerbación del trastorno bipolar preexistente, inducido por el uso del IFN beta 1a, y destacaron la necesidad de una particular vigilancia en aquellos pacientes con patología psiquiátrica previa al uso de IFN beta 1a (Goeb y col., 2003).

Mecanismos de producción del síndrome depresivo inducido por interferón

La mayoría de los trabajos sobre la fisiopatología de la depresión inducida por IFN se refieren al IFN alfa. Fueron propuestos varios mecanismos centrales y periféricos.

- **Desregulación de la neurotransmisión serotoninérgica**

La serotonina desempeña un papel muy importante en el SNC, está involucrada particularmente en las vías centrales del sistema límbico y también con actividades autonómicas mediadas a través del eje HPA. Por lo tanto, las alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica influirán sobre el ánimo, la termorregulación, los ritmos circadianos y el estado sueño-vigilia, el control del apetito, la conducta sexual, el control autonómico y la percepción dolorosa (Mazaira y col., 2003).

Numerosos trabajos (Wichers y Maes, 2004; Moreno, 2000; Capuron, 2003a) involucran a la serotonina en la fisiopatología de la depresión inducida por IFN alfa e IFN beta.

Aunque hay menos consensos para IFN alfa y beta que para IFN gamma, parecería que todos los tipos de IFN tienen efecto en el metabolismo de la serotonina, principalmente por inducción de la enzima indolamina 2,3 dioxigenasa, que conduce a la depleción del triptófano, precursor de la serotonina.

La desregulación de la neurotransmisión serotoninérgica se relacionaría, además, con:

- 1) Aumento del transportador de serotonina (5-HTT), que causa una disminución de la 5-HT extracelular (Morikawa y col., 1998).

- 2) Incremento en la producción de IFN gamma, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF alfa) e Interleukina-1 (IL-1), que producen igual efecto sobre el transportador (Mossner y col., 1998).

- 3) Modulación de los receptores 5 HT1A y 5 HT2. (Abe y col., 1999).

- 4) Metabolización incrementada de la 5-HT por la IDO, de la cual es sustrato (Stone y Darlington, 2002).

- **Indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO)**

El L-triptófano (Trp) es el menos abundante de los aminoácidos esenciales. Es

utilizado para la síntesis de proteínas y también para la síntesis del neurotransmisor serotonina. Una parte de la serotonina es luego convertida en melatonina en la glándula pineal.

Sólo una pequeña parte del Trp incorporado con los alimentos (alrededor del 1 %) es convertido en serotonina, y un 95 % se metaboliza por la "vía de las kynureninas", que conduce a la síntesis de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), cofactor de la síntesis de ATP.

El paso inicial de esta vía es la oxidación del L-triptófano a N-formil-L-kynurenina, catalizado en el hígado por una enzima específica, la triptófano 2,3 dioxigenasa (TDO), y en otros tejidos por la indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO), una hemoenzima cuyo sustrato son varias indolaminas, incluidos el Trp, el 5-hidroxitriptófano, la serotonina (5-HT), la melatonina y la triptamina.

La IDO fue descubierta en 1967 por Higuchi, Yamamoto y Hayaishi en el intestino del conejo. En 1978, la enzima fue purificada e identificada como una hemoenzima similar a la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO). En 1988, la IDO humana fue purificada de la placenta, y se demostró que tiene también varios sustratos.

En un trabajo de Takikawa O. y col., de 1988, los autores refieren que la IDO humana sería inactiva para la serotonina. Este dato es contradictorio con lo manifestado por Trevor W. Stone y L. Gail Darlington, en "Endogenous Kynurenines as Targets for Drug Discovery and Development" (2002), quienes destacan la extensión e importancia de la interrelación entre el metabolismo del Trp y las indolaminas mencionadas, incluida la serotonina. Cualquiera de las moléculas inflamatorias que alteran la actividad de la IDO, tales como esteroides, IFN gamma, IL-1 beta, son por lo tanto capaces de alterar los niveles de estos

compuestos, no sólo indirectamente a través de la depleción del Trp, sino también por un incremento directo de su metabolismo.

La IDO tiene alta afinidad por el L-Trp, que es catalizado rápidamente. El grupo hemo es esencial para la actividad de la enzima, que en su estado inactivo presenta el hierro en estado férrico (Fe³⁺). La activación requiere la reducción de férrico a ferroso (Fe²⁺), facilitada por la unión de L-Trp y O₂ al sitio activo de la enzima. (Thomas y Stocker, 1999).

En la mayoría de las células que expresan IDO, el gen es inducido en respuesta a estímulos inflamatorios específicos.

El IFN tipo II gamma es el principal inductor de IDO *in vitro* e *in vivo*. Otros estímulos inflamatorios también inducen IDO, incluidos el *IFN alfa*, el *IFN beta* y los polisacáridos (King y Thomas, 2007).

La IDO activa produce depleción de Trp y promueve la formación de varios metabolitos neuroactivos (ácido quinolínico, ácido kynurénico, 3-hidroxitriptófano y ácido 3-hidroxitriptamínico).

En la demencia asociada al VIH se ha comprobado un aumento de la IDO en el SNC. También se describen alteraciones de la enzima y los metabolitos de esta vía en otras enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer) (Stone y Darlington, 2002).

Las investigaciones realizadas en la última década ponen de manifiesto el papel clave que tendría la IDO en la modulación de la respuesta celular inmune (Mellor & Munn, 2004).

La siguiente cita, extraída del trabajo de Osamu Takikawa, nos remite a la importancia y la actualidad del tema:

"Estos hallazgos permiten reinterpretar antiguas observaciones empíricas sobre el metabolismo del triptófano en animales y

en humanos, abriendo una nueva era en el entendimiento del rol del triptófano en el campo de la inmunología, SIDA, transplante de órganos, enfermedades autoinmunes, cáncer y funciones mentales¹.

• Vía de las kynureninas

El primer paso en el metabolismo del Trp es la conversión a N-formilkynurenina, por acción de la IDO. La siguiente reacción, el paso de N-formilkynurenina a *kynurenina*, es catalizada por la formamidasa (Figura 1).

La *kynurenina* es el producto de la degradación del Trp del cual derivan, directa o indirectamente, el resto de los metabolitos neuroactivos.

Se encuentra en numerosos órganos periféricos: hígado, riñón, bazo, pulmón, intestino, sangre y cerebro. Es transportada a través de la BHE por el transportador de grandes aminoácidos aromáticos neutros. No tiene efectos neuroprotectores ni

neurotóxicos, y su importancia deriva de la posibilidad de convertirse en ácido kynurénico o en ácido quinolínico.

Hasta 1981 se desconocían las propiedades neuroactivas de estos metabolitos, que eran considerados sólo intermediarios en la vía productora de NAD.

Por acción de la kynurenina aminotransferasa se produce una transaminación irreversible de la kynurenina a *ácido kynurénico*.

El ácido kynurénico es un antagonista de los receptores ionotrópicos del glutamato (Stone y Perkins, 1981). Puede antagonizar a los receptores del kainato (KA) y del N-metil-D-aspartato (NMDA) (Stone, 1990).

En altas concentraciones, no fisiológicas, este antagonista de amplio espectro de los receptores de aminoácidos excitatorios ha sido utilizado a nivel experimental como herramienta para el bloqueo de la neurotransmisión excitatoria *in vivo* e *in vitro*.

Altas concentraciones de ácido kynurénico son anticonvulsivantes y proveen excelente protección contra el daño por excitotoxicidad (Foster, 1984).

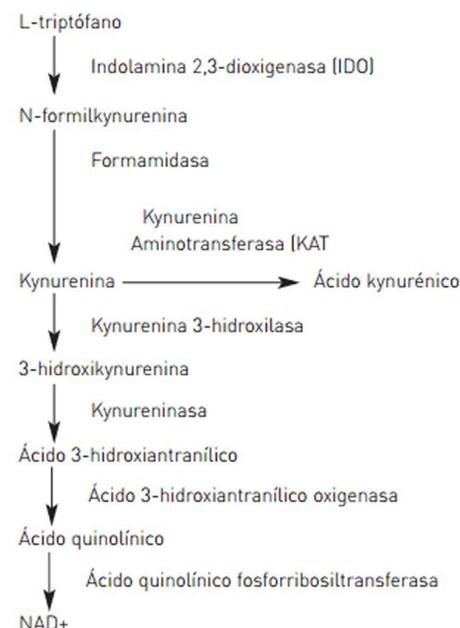
En condiciones fisiológicas y en concentración mucho menor (nanomolar) actúa como *bloqueante competitivo* del sitio de la glicina en el receptor NMDA, y como *antagonista no competitivo* del receptor alfa 7 nicotínico de la acetilcolina (alfa 7nACh).

Por acción de la kynurenina 3-hidroxisilasa se forma la 3-hidroxi-kynurenina, que por acción de la kynureninasa se convierte en ácido 3-hidroxi-antranílico.

Estos dos metabolitos intermedios, precursores del ácido quinolínico, están presentes en el cerebro en concentraciones nanomolares, y tienen propiedades neurotóxicas por la producción de radicales libres, que pueden originar estrés oxidativo y apoptosis neuronal (Schwarcz y Pellicciari, 2002).

FIGURA 1

Vía de las kynureninas



1. La cita fue tomada del Prof. Raymond Brown, de la conferencia de cierre del 10º encuentro del Grupo Internacional para el Estudio del Triptófano. Padua, Italia, 2002.

Finalmente, por acción de la oxigenasa del ácido 3-hidroxiantranílico se forma el *ácido quinolínico*.

A pesar de que las enzimas involucradas en la degradación del Trp eran conocidas y bien caracterizadas desde 1970, su presencia, propiedades y localización celular en el cerebro sólo fue investigada al ser reconocida la significación neurobiológica de estos metabolitos intermedios.

Estos estudios confirmaron que todas las enzimas de la cascada catabólica están presentes en el cerebro, aunque con mucha menor actividad que en la periferia.

Estudios inmunohistoquímicos y de lesiones, así como cultivos de células del cerebro estimuladas con IFN gamma han demostrado que la fuente de ácido kynurénico y quinolínico en el tejido cerebral está en las células de la glía donde se encuentran todas las enzimas necesarias para la biosíntesis de las kynureninas del SNC (Guidetti y Schwarcz, 1995).

Hay evidencias de la presencia esporádica de algunas enzimas de esta vía metabólica en las neuronas, pero sin la capacidad de producción de los metabolitos finales de la misma (Guillemin, 2005).

Es importante el modo en que se encuentran distribuidas algunas de estas enzimas en la glía: los *astrocitos* no parecen contener kynurenina 3-hidroxilasa y esto favorece en ellos la síntesis de *ácido kynurénico*, mientras que en las células de la microglía habría poca actividad de KAT, y este hecho determina una mayor formación de *ácido quinolínico* en ella (Guillemin, 2005).

El *ácido quinolínico* es *agonista* del receptor NMDA. La sobreestimulación de este receptor causa un incremento de la concentración de calcio en las neuronas, que determina apoptosis y atrofia, particularmente en el hipocampo.

En modelos animales de trastornos neu-

rodegenerativos se comprobó que la inyección de ácido quinolínico en el estriado produce disfunción mitocondrial (Bordelon, 1997).

Además, el ácido quinolínico, al igual que la 3-hidroxikynurenina y el ácido 3-hidroxiantranílico, puede generar radicales libres, que conducen a una mayor toxicidad.

Otros estudios en animales comprueban excitación y neurotoxicidad con inyecciones intracerebrales de ácido quinolínico (Lapin, 1978; Stone y Perkins, 1981; Schwarcz, 1983).

En algunas enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas se ha comprobado también la presencia de elevados niveles de ácido quinolínico en el cerebro, como en la enfermedad de Alzheimer, la demencia asociada con VIH, la isquemia, la epilepsia y la enfermedad de Huntington. Los cambios absolutos o relativos de la relación ácido kynurénico/ácido quinolínico explicarían en parte su vinculación con estas enfermedades (Németh y col., 2005).

Estudios en animales han probado que los elevados niveles de ácido kynurénico o análogos en el cerebro pueden reducir la sobreactivación de los receptores de aminoácidos excitatorios, lo cual permitiría pensar en el desarrollo de nuevas drogas, con posibilidades de neuroprotección (Schwarcz y Pellicciari, 2002; Schwarcz, 2004).

• **Ácido quinolínico y sistema inmune**

Se observó que los monocitos son fuertes productores de ácido quinolínico cuando son estimulados por IFN gamma y otros inmunoestimuladores (Chiarugi y col., 2001).

Muchos trabajos estudiaron cambios en los niveles de ácido quinolínico en el cerebro. El advenimiento de anticuerpos específicos para el ácido quinolínico proveyó los medios para monitorear los niveles celulares de este ácido, y permitió la identificación de los tipos celulares que contenían altos niveles (Moffett y col., 1993, 1994).

Uno de los hallazgos más sorprendentes de la inmunohistoquímica del ácido quinolínico fue la completa ausencia de inmunoreactividad en el cerebro normal, comparado con la concentración muy importante hallada en el bazo, los ganglios linfáticos y el timo.

La concentración de ácido quinolínico en el cerebro es de rango nanomolar, por debajo del límite de detección de la inmunohistoquímica. En los demás órganos, las concentraciones son micromolares.

Con estos modernos estudios se comprobó que numerosas células son capaces de sintetizar ácido quinolínico, como los monocitos y macrófagos (en todo el cuerpo), los órganos linfoides, las células dendríticas, los ganglios linfáticos, las células de Langerhans (en la piel), las células de Kupffer (en el hígado), las células B de los folículos esplénicos y las células T en el timo. En el cerebro solamente es sintetizado por la microglía, y en mucha menor cantidad (Guillemin, 2005).

Hacia 2002, la mayoría de los metabolitos de la vía de las kynureninas habían sido implicados en la modulación de uno o más aspectos de la respuesta inmune.

La kynurenina, el ácido 3-hidroxiantranílico y el ácido quinolínico llegan a concentraciones micromolares durante la respuesta inmune. Se ha comprobado que suprimen la proliferación de células T y B y de las células *natural killers* (Moffett y Namboodiri, 2003).

• Aumento de la toxicidad glutamatérgica

La neurotransmisión glutamatérgica está involucrada en la depresión. El ácido quinolínico, además de ser una agonista NMDA, puede favorecer la liberación de glutamato en el estriado (Fedele y Foster, 1993).

El incremento del ácido quinolínico es asociado con varias características de la

depresión: entretencimiento psicomotor, déficits cognitivos y, especialmente, dificultades en el aprendizaje (Martin y col., 1992).

Otro factor que intervendría es el que está relacionado con la dificultad en la remoción del glutamato.

Los astrocitos son los responsables de retirar el exceso de glutamato para proteger a las neuronas de la toxicidad, a través del transportador de aminoácidos excitatorios (EAAT).

Las células de la microglía, derivadas de los macrófagos periféricos, al ser activadas por las citoquinas inflamatorias actúan indirectamente afectando la expresión de los EAAT en los astrocitos, lo cual finalmente produce una disminución de la remoción del glutamato, con aumento de su toxicidad (Müller y Schwarz, 2007).

Las propiedades antidepresivas del riluzole podrían vincularse con la posibilidad de mejorar la remoción del glutamato, que actúa sobre el EAAT (Valentine y Sanacora, 2009).

• Activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal

Existe evidencia de la hiperactividad del eje HPA en la depresión (van West y Maes, 1999). El desarrollo de síntomas depresivos por el uso de IFN alfa estaría asociado con un incremento de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa).

Estas citoquinas son potentes moduladores del CRH, cuyo incremento determinaría la hiperactividad del eje, con aumento de ACTH y del cortisol (O'Brien y col., 2004).

Cassidy y colaboradores (2002) examinaron los efectos agudos de bajas dosis de IFN alfa administradas en voluntarios sanos y hallaron un incremento significativo de los niveles de cortisol e IL-6. Ambos son factores considerados de relevancia en el síndrome depresivo inducido por IFN.

La relación entre la respuesta del eje HPA al IFN alfa y la aparición de depresión ha sido reportada también por Capuron y colaboradores (2003b). En 14 pacientes con melanoma, encontraron respuestas significativamente altas de ACTH y de cortisol en el inicio de los tratamientos de pacientes que luego desarrollaron depresión. Los autores concluyen que este resultado revelaría una especial vulnerabilidad de esos pacientes a la administración aguda de IFN alfa.

- **Disfunción tiroidea**

El uso de IFN ha sido también asociado con la producción de disfunción tiroidea. Algunos pacientes con hepatitis C presentan patología tiroidea anterior al tratamiento con IFN alfa. La patología tiroidea no constituye una contraindicación para el inicio del tratamiento, pero es muy importante la detección temprana de síntomas subclínicos o evidente disfunción tiroidea para que el paciente pueda continuar con su tratamiento.

Del 3 al 14 % de los pacientes tratados con IFN alfa desarrollan hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis, en general autoinmune. El principal factor de riesgo para desarrollar patología tiroidea en el curso de una terapia antiviral es la presencia previa de anticuerpos antitiroideos, especialmente en mujeres mayores. Se recomienda evaluar autoanticuerpos, antes, durante y después de terminado el tratamiento con IFN alfa, y brindar información a los pacientes sobre los riesgos de la disfunción tiroidea (Andrade y col., 2008; Ward y Bingyou, 2001).

- **Hipermetabolismo de los ganglios basales y su relación con la fatiga durante el tratamiento con IFN alfa**

En un estudio realizado por Capuron y colaboradores, en 2007, se investigó a través de tomografía por emisión de positrones (PET) cuáles son los sitios de acción del

IFN alfa dentro del cerebro y su relación con la inducción de síntomas psiquiátricos. Se realizó en pacientes con melanoma, analizando los cambios en la actividad metabólica en relevantes regiones del cerebro con su correlato en los cambios de conducta.

A las 4 semanas de administración del IFN alfa, se comprobó un marcado incremento en el metabolismo de la glucosa en regiones subcorticales, y también en el cerebelo. Pequeñas áreas de menor consumo de glucosa se observaron en la corteza frontal dorsolateral. Los autores correlacionaron estos hallazgos especialmente con el inicio de la producción de fatiga en los pacientes, y consideraron este aumento del metabolismo en los ganglios basales como un indicativo de una alteración en la actividad dopaminérgica, como ocurre en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

La fatiga representa una característica fundamental en las enfermedades que afectan a los ganglios basales: Parkinson, esclerosis múltiple, demencia asociada con el VIH.

Se han realizado tratamientos con levodopa u otros agentes farmacológicos que incrementan la liberación de dopamina en pacientes con melanoma tratados con IFN alfa, con mejoría de la fatiga (Lou, 2003; Schwartz, 2002).

Los ganglios basales son particularmente vulnerables a la activación inmune. En pacientes infectados con VIH se observó hipermetabolismo y luego hipometabolismo en los ganglios, posiblemente relacionado con la duración y la intensidad de la exposición al virus, y/o la cronicidad de la enfermedad. El hipometabolismo reflejaría la neurodegeneración.

Los autores señalan la necesidad de nuevos estudios acerca de las consecuencias de los tratamientos más prolongados con

IFN alfa, así como de la reversibilidad de sus efectos adversos. Se requiere mayor tiempo de tratamiento con IFN alfa para que se pongan de manifiesto los trastornos del ánimo y cognitivos, que tendrán como correlato cambios en la actividad metabólica de otras regiones del cerebro, incluida la corteza prefrontal. En un estudio anterior, Capuron y colaboradores (2001) comprobaron que el entecimiento psicomotor, un signo que suele acompañar a la alteración de la función de los ganglios basales, fue predictivo de la aparición de una posterior depresión, hecho que sugiere que los efectos del IFN alfa en los ganglios basales preceden a los cambios en la corteza prefrontal y sus efectos en la conducta (Capuron, 2007).

Prevención y tratamiento

Las patologías a las que nos hemos referido, por comprometer la calidad de vida y aun la posibilidad de sobrevida de los pacientes, hacen necesario el uso de IFN alfa o beta. La utilización de IFN tiene, de por sí, una serie de efectos adversos que hacen difícil sobrellevar el tratamiento: síndrome pseudogripal, fiebre, dolores musculares, cefaleas, etcétera, en los días siguientes a la aplicación. A ello se agrega la frecuente aparición de los efectos adversos psiquiátricos, que si bien pueden ser serios, son pasibles de mejorar con IRSS, medicación bien tolerada, lo que permite a los pacientes beneficiarse con la continuación del tratamiento antiviral o anticanceroso.

Es necesario informar a los pacientes y a sus familiares, detalladamente, la posibilidad del desarrollo de estos síntomas, así como realizar el seguimiento clínico y psiquiátrico que permita la detección precoz del cuadro depresivo, ansioso, maníaco o psicótico.

Es recomendable una evaluación al prin-

cipio del tratamiento y el seguimiento estricto, especialmente durante los primeros seis meses, en los que suelen presentarse los síntomas (Loftis y Hauser, 2004; Goeb y col., 2006).

Algunos estudios reportan que los síntomas psiquiátricos persisten, y a veces se agravan, luego de la cesación del tratamiento con IFN, especialmente en pacientes con historia previa de enfermedad psiquiátrica. En el caso de los pacientes tratados por hepatitis C con IFN alfa pegylado, los síntomas pueden persistir por varios meses, justificando una vigilancia de 6 a 12 meses luego de su discontinuación (Schaefer y col., 2005; Lieb y col., 2006).

En los pacientes tratados por melanoma, las dosis de IFN alfa necesarias son muy altas, lo que incrementa la posibilidad de presentación de cuadros depresivos graves, que pueden llevar a la discontinuación del tratamiento. Musselman y colaboradores (2001), en un trabajo con 40 pacientes tratados por melanoma, concluyeron que el pretratamiento con paroxetina parece ser una estrategia efectiva para minimizar la depresión inducida por el IFN alfa.

En el caso de los pacientes con EM, se debe recordar el trabajo de Garland y Zis, quienes describen que los trastornos afectivos agudos pueden ser la manifestación de una desmielinización. En los pacientes con EM es más frecuente el desarrollo de depresión mayor a lo largo de la vida, aparentemente con independencia de la enfermedad, lo que hace aún más importante el seguimiento psiquiátrico (Garland y Zis, 1991).

Existen dos estrategias en relación con el uso de los antidepresivos: que los pacientes reciban pretratamiento para prevenir o atenuar el desarrollo de una depresión, y una segunda alternativa, consistente en el monitoreo de los signos de depresión durante el tratamiento con IFN, comenzan-

do con la medicación antidepresiva ante la aparición de los síntomas.

El pretratamiento está claramente indicado en pacientes que ya están recibiendo medicación por su patología psiquiátrica previa, que no debe ser discontinuada por el inicio del tratamiento con IFN (Raison y col., 2005; Schaefer y col., 2005).

La mayoría de los pacientes que reciben IFN alfa, especialmente cuando son dosis bajas, no desarrollan clínicamente depresión. Es la razón por la cual no se aconseja el pretratamiento en forma generalizada, dado que sería exponer a todos los pacientes a una medicación adicional, con sus posibles efectos adversos, interacciones, etcétera (Raison y col., 2005).

Un gran número de estudios brindaron informaciones sobre la eficacia y la seguridad de los IRSS en el síndrome depresivo inducido por interferón, con la utilización de citalopram, paroxetina, sertralina y escitalopram. Este último sería de elección, dadas sus mínimas interacciones posibles con el citocromo P450, a su farmacocinética lineal y a su no conocida hepatotoxicidad (Schaefer y col., 2005; Musselman y col., 2001; Hauser y col., 2002).

Un reciente reporte advierte sobre el uso de IRSS en los pacientes con hepatitis C, particularmente en relación con el potencial riesgo de aumento de sangrado debido a cirrosis e hipertensión portal, especialmente cuando se utilizan IRSS junto con medicación antiinflamatoria (Weinrieb, 2003).

Para el tratamiento del dolor y la fatiga resultaron más beneficiosos los antidepresivos duales, venlafaxina, duloxetina, milnacipram (Goodnick, 1996).

El bupropión, que actúa sobre los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico, podría ser de utilidad para estos pacientes, pero el riesgo de convulsiones no lo hace aconse-

jable. El IFN alfa puede disminuir el umbral convulsivo, y han sido descritas convulsiones en la asociación de bupropión con ciertos antirretrovirales (Park-Wyllie y Antoniou, 2003).

La mirtazapina, también de acción noradrenérgica y serotoninérgica, podría ser de utilidad en estos pacientes con insomnio y anorexia, precisamente por la característica de producir ganancia de peso y aumentar la somnolencia.

En relación a la fatiga, como mencionamos anteriormente, Schwartz y colaboradores, presentaron en 2002 un trabajo piloto con utilización de metilfenidato y ejercicio aeróbico en pacientes con melanoma, que reciben altas dosis de IFN alfa. Los autores refieren significativa mejoría de la fatiga y de la función cognitiva. No sería una indicación para los pacientes con hepatitis C, habitualmente con antecedentes de consumo de sustancias (Schwartz y col., 2002).

Cuando se presentan casos de hipomanía o manía, se utiliza la medicación habitual para estos trastornos, pero está contraindicado el divalproato, por los riesgos de toxicidad hepática, especialmente en los pacientes con hepatitis C.

En los muy pocos casos de presentación de síntomas psicóticos, la recomendación es utilizar la medicación antipsicótica usual, con la precaución de evitar la clozapina, por los riesgos de toxicidad hematológica, y la pimozida, por el riesgo de prolongación del intervalo QT, por interacción farmacocinética con el IFN alfa (Raison y col., 2005).

Dentro de las intervenciones no farmacológicas, si bien no está tan documentado, la utilización de psicoterapia en forma conjunta con los tratamientos farmacológicos, mejora los síntomas depresivos y la adhesión al tratamiento antiviral.

Mohr y colaboradores (2000) examinaron la eficacia de 8 semanas de terapia cognitivo conductual (TCC) administrada en forma telefónica a pacientes con EM. La adhesión al tratamiento con IFN beta fue significativamente mejor durante los 4 meses de seguimiento entre los pacientes que recibieron TCC, comparados con aquellos que no la recibieron.

Dos trabajos se refieren el efecto beneficioso del ejercicio en la reducción de la fatiga y el mejoramiento de la función cognitiva: uno de ellos es el ya mencionado estudio piloto de Schwartz y colaboradores (2002) sobre pacientes con melanoma tratados con IFN alfa; y el otro es una revisión de Byrne y Byrne (1993) sobre el efecto del ejercicio en la depresión, la ansiedad y otros trastornos del ánimo, cuyas conclusiones podrían hacerse extensivas a la depresión producida por IFN.

Conclusiones

La revisión de la literatura sugiere que los síntomas depresivos producidos durante el tratamiento con IFN, particularmente

con IFN alfa, son frecuentes y pueden limitar su utilidad o generar discontinuación.

La depresión asociada con el uso de IFN beta no ha sido confirmada de modo tan concluyente, excepto en pacientes vulnerables o con patología psiquiátrica previa.

Los mecanismos responsables de la producción de estos síntomas estarían especialmente vinculados con el metabolismo del triptófano, la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica, así como con la activación del eje HPA.

Estos efectos adversos usualmente se resuelven luego de finalizado o interrumpido el tratamiento con IFN, pero pueden persistir o aun agravarse luego de su discontinuación.

En este capítulo se ha intentado destacar la importancia de la prevención: con la información al paciente y a sus familiares sobre la posible aparición de estos efectos adversos psiquiátricos, y el monitoreo permanente de los pacientes.

La utilización temprana de la medicación antidepresiva permitirá una mayor adhesión al tratamiento con IFN.

Referencias bibliográficas

- Abe S, Hori T, Suzuki T, Baba A, Shiraishi H, Yamamoto T. Effect of chronic administration of interferon alpha A/D on serotoninergic receptors in rat brain. *Neurochem Res*, 1999; 24(3):359-63.
- Andrade LJ, Atta AM, D'Almeida JA, Paraná R. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin- a review. *Braz J Infec Dis*, 2008 Apr; 12(2): 144-8.
- Bordelon YM, Chesselet MF, Nelson D, Welsh F, Erecinska M. Energetic dysfunction in quinolinic acid-lesioned rat striatum. *J Neurochem*, 1997 Oct; 69(4): 1629-39.
- Brown RR. Closing remarks in: G Allegri, CVL Costa, E Ragazzi, H Steinhart, L Varesio (Eds.), *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2003, pp. 763-764.
- Byrne A, Byrne DG. The effect of exercise on depression, anxiety and other mood states: a review. *J. Psychosom. Res.*, 1993; 37: 565-574.
- Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, Miller AH. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism, relationship to depression and

paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*, 2003a, Nov; 54(9):906-14.

Capuron L, Raison C, Musselmann DL, Lawson D, Nemeroff CB, Miller A. Association of Exaggerated HPA Axis Response to the Initial Injection of Interferon-Alpha With Development of Depression During Interferon-Alpha Therapy. *Am J Psychiatry*, 160:1342-1345. July 2003b.

Capuron L, Ravaut A, Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med*, 2001 May-Jun, 63(3):376-86.

Capuron L, Pagnoni G, Demetrasvili MF, Lawson DH, Fornwalt FB, Woolwine B, Berns GS, Nemeroff CB, Miller AH. Basal Ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology*, 2007 Nov; 32(11):2384-92.

Cassidy EM, Maning D, Byrne S, Bolgauer E, Murray F, Sharifi N, Wallace E, Keogan M, O'Keane V. Acute effects of low-dose interferon-alfa on serum cortisol and plasma IL-6. *J. Psychopharmacol.*, 2002 Sep; 16(3):230-4.

Ceballos A y Sabatté J. Inmunidad antiviral. En: Leonardo Fainboim y Jorge Geffner. *Introducción a la Inmunología Humana*. 5ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2005- p. 262-63.

Chiarugi A, Calvani M, Meli E, Traggiai E, Moroni F. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages. *J. Neuroimmunol*, 2001; 120:190-8.

Fattovich G, Giustina G, Favarato S, et al. A survey of adverse events in 11.241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J. Hepatol*, 1996; 24:38-47.

Fedele E, Foster AC. An evaluation of the role of extracellular amino acids in the delayed neurodegeneration induced by quinolinic acid in the rat stratum. *Neuroscience* 1993; 52:911-917.

Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression. A prospective investigation. *J. Neurol*, 2002 Jul; 249 (7):815-20.

Foster AC, Vezzani A, French ED, Schwarcz R. Kynurenic acid blocks neurotoxicity and seizures induced in rats by the related brain metabolite quinolinic acid. *Neurosci Lett*, 1984 Aug 10; 48 (3):273-8.

Garland EJ, Zis AP. Multiple sclerosis and affective disorders. *Can J Psychiatry*, 1991 Mar;36(2):112-7.

Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garré JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *European Psychiatry*, 2006; 21: 186-193.

Goeb JL, Cailleau A, Lainé P, Etcharry-Bouyx F, Maugin D, Duverger Ph, Gohier B, Rannou-Dubas K, Dubas F and Garré JB. Acute Delirium, Delusion, and Depression During IFN-beta 1a Therapy for Multiple Sclerosis: A Case Report. *Clinical Neuropharmacology*, 2003; Vol 26 n° 1 pp 5-7.

Goodnick PJ. Treatment of chronic fatigue syndrome with venlafaxine [letter]. *Am J Psychiatry*, 1996; 153(2):294.

Guidetti P, Eastman CL, Schwarcz R. Metabolism of 5-3H Kynurenine in the rat brain in vivo: evidence for the existence of a functional kynurenine pathway. *J. Neurochem*, 1995 Dec; 65(6):2621-32.

Guillemin GJ, Smythe G, Takikawa O and Brew BJ. Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase

and Production of Quinolinic Acid by Human Microglia, Astrocytes, and Neurons. *Glia*, 2005; 49:15-23 .

Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, Gulati M, Thornton AJ, Schultz RL, Valentine AD, Meyers CA, Howell CD. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol. Psychiatry*, 2002; 7, 942-947.

Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schaim SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol.*, 1994 Aug; 21(2):241-3.

King NJC and Thomas Sh R. Molecules in focus: Indoleamine 2,3-dioxygenase. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007; 39: 2167-2172.

Koseki K, Nakano M, Takaiwa M, Kamata T, Yosida J. Suicidal attempts in three postoperative patients with renal cancer after alpha interferon withdrawal. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2000 Jan; 91(1):29-32.

Lana-Peixoto MA, Teixeira Jr. AL, Geraldi Haase V. Interferon beta-1a induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, Sept. 2002; Vol. 60 (3B).

Lapin IP. Stimulant and convulsive effects of kynurenines injected into brain ventricles in mice. *J Neural Transm*, 1978; 42(1):37-43.

Lieb K, Engelbrecht MA, Gut O, et. Al. Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon-alpha: Results from a prospective study. *Eur Psychiatry*, 2006; 21:204-10.

Loftis JM and Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J. of Affective Disorders*, 2004; 82: 175-190.

Lou JS, Keams G, Benice T, Oken B, Sexton G, Nutt J. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Mov Disord*, 2003 Oct; 18(10): 1108-14

Mapelli G, Ramelli E. Manic syndrome associated with multiple sclerosis: secondary mania? *Acta Psychiatr Belg*, 1981 Jul-Aug; 81(4):337-49.

Martin A, Heyes MP, Salazar AM, Kampen DL, Williams J, Law WA, Coats ME, Markey SD. Progressive slowing of reaction time and increasing cerebrospinal fluid concentrations of quinolinic acid in HIV-infected individuals. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1992 Summer; 4 (3): 270-9.

Mazaira S, Zorrilla Zubilete M, Serra HA. y Zieher LM. Neurotransmisión Noradrenérgica y Serotonérgica. En: Colección de Farmacología. Editor Director: Prof. Dr. L.M. Zieher. Editores: Dres. S. Alvano, D. Fadel, R. Iaannantuono, H. Serra. Zieher Luis María y col. *Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas*. 3ª ed. Buenos Aires, 2003. p.160.

Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD. Persistent neurotoxicity of systematically administered interferon-alpha. *Neurology*, 1991; 41:672-6.

Mellor AL and Munn DH. Ido expression by dendritic cells: Tolerance and Tryptophan catabolism. *Nature Publishing Group*, October 2004. Volume 4, 762-774.

Moffet JR, Espey MG, Gaudet SJ, Namboodiri MA. Antibodies to quinolinic acid reveal localization in select immune cells rather than neurons or astroglia. *Brain Res.*, 1993; 623:337-40.

Moffet JR, Espey MG, Namboodiri MA. Antibodies to quinolinic acid and the determination of its cellular distribution within the rat immune system. *Cell Tissue. Res.*, 1994; 278:461-9.

Moffett JR and Namboodiri A. Tryptophan and the immune response. *Immunology and Cell Biology*, 2003; 81, 247-265

Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Beutler L, Gatto N, Langan MK. Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis. *J. Behav Med.*, 1997a; 20:407-14.

Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Neilley LK, Griffin C, Stiebling B. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon-beta 1b: relationship to adherence to treatment. *Mult Scler* 1996; 2:222-6.

Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Bauman KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon-beta 1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1997b; 54:531-3.

Mohr DC, Likosky W, Dwyer P, Van Der Wende J, Boudewyn AC, Goodkin DE. Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1999 Oct; 56(10):1263-5.

Mohr DC, Likosky W, Bertagnolli A, Goodkin DE, Van Der Wende J, Dwyer P, Dick LP. Telephone-administered cognitive-behavioral therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J. Consult Clin. Psychol.* 2000; 68, 356-361.

Moreno FA, Heninger GR, Mc Gahuey CA et al. Tryptophan depletion and risk of depression relapse: a prospective study of tryptophan depletion of depressive episodes. *Biol Psychiatry*, 2000; 48(4): 327-9.

Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N. Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol.*, 1998; 349 (2-3):317-24.

Mossner R, Heils A, Stober G, Okladnova O, Daniel S, Lesch KP. Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6. *Neurochem Int.* 1998; 33(3):251-4.

Müller N and Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular Psychiatry*, 2007; 12, 988-1000.

Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemerof CB, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon-alpha. *N Engl J Med*, 2001 Mar 29; 344(13):961-6.

Németh H, Toldi J and Vécsei L. Role of Kynurenines in the Central and Peripheral Nervous Systems. *Current Neurovascular Research*, 2005, 2, 249-260.

Onyke CU, Bonner JO, Lyketsos CG, et al. Mania during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Am J Psychiatry*, 2004; 161: 429.

O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: Abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol*, 2004 Aug; 19(6):397-403.

Park-Wyllie LY, Antoniou T. Concurrent use of burpotion with CYP 2B6 inhibitors, nelfinavir, ritonavir and efavirenz: a case series. *AIDS*, 2003; 17(4): 638-40.

Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler*, 2001 Aug; 7(4):243-8.

Patten SB, Metz LM, SPECTRIMS Study Group. Interferon beta-1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology*, 2002 Sep 10; 59(5):744-6.

Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L. et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha. Recognition and management. *CNS Drugs*, 2005; 19:105-23.

Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, Duverger P, Lainé P Garré JB, Calés P. Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C during or after therapy with interferon alpha. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998 Mar;22(3):353-7.

Roos BE. 5-Hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid of patients with neurological disease. *Eur Neurol*, 1974; 11:37-45.

Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, 1996; 46:628-632.

Sadovnick AD, Eisen K, Eders GL, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*, 1991. Aug;41(8):1193-6

Sandyk R, Awebuch G. Nocturnal melatonin secretion in suicidal patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*, 1993; 71:173-182.

Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2005; 42:793-8.

Schwarcz R and Pellicciari R. Manipulation of Brain Kynurenines: Glial Targets, Neuronal Effects, and Clinical Opportunities. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002; 303:1-10.

Schwarcz R, Whetsell WO Jr, Mangano RM. Quinolinic Acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science*, 1983 Jan 21; 219(4582):316-8.

Schwarcz R. The kynurenine pathway of tryptophan degradation as a drug target. *Current Opin in Pharmacology*, 2004; 4:12-17.

Schwartz AL, Thompson JA, Masood N. Interferon induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol. Nurs Forum*, 2002 Aug; 29 (7): E85-E90.

Stone TW, Darlington LG. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*, 2002; 1(8):609-20.

Stone TW, Perkins MN. Quinolinic acid: a potent endogenous excitant at amino acid receptors in SNC. *Eur J Pharmacol*, 1981. 72, 411-412.

Stone TW. Sensitivity of hippocampal neurons to kainic acid, and antagonism by kynurenate. *Br. J Pharmacol*, 1990. 101, 847-852.

Takikawa O. Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005; 338:12-19.

Thomas SR & Stocker R. Redox reactions related to indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolism along the kynurenine pathway. *Redox Report*, 1999; 4(5), 199-200.

Valentine GW, Sanacora G. Targeting glial physiology and glutamate cycling in the treatment of depression. *Biochem Pharmacol*, 2009 Sep 1; 78(5): 431-9.

van West D, Maes M. Activation of the inflammatory response system: A new look at the etio-pathogenesis of major depression. *Neuro Endocrinol Lett*, 1999; 20 (1-2):11-17.

Ward DL, Bing-you RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treat-

ment for chronic hepatitis C: screening and monitorin recommendations. *Endocr Pract*, 2001 Jan-Feb; 7(1):52

Weinrieb RM, Auriacombe M, and Lynch KG et al. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64:1502-1510.

Wichers MC and Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci*, 2004 January; 29(1):11-17.

Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R, Shavit Y, Ovadia H, Weidenfeld J, Morag A, Newman ME, Pollmacher T. Illness, cytokines and depression. *Ann N.Y. Acad. Sci*, 2000; 917:478-487.

Zephir H, De Seze J, Stojkovic T, Delisse B, Ferriby D, Cabaret M, Vermersch P. Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy. *Mult Scler*, 2003 Jun; 9(3):284-8.

Esta edición de 5.300 ejemplares
se terminó de imprimir en
Gráfica Pinter S.A.
México 1352, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
en el mes de julio de 2010.

Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia

Volumen II

Trastornos depresivos

Parte I: Neurobiología y consideraciones diagnósticas

Director Luis María Zieher // **Editora científica** María Cristina Brió

La depresión es un trastorno complejo que afecta a una importante proporción de individuos en todo el mundo y en el que aún no se han identificado completamente las causas. De la misma manera que en otras patologías como el cáncer, la diabetes o la enfermedad cardiovascular, se hipotetiza que la depresión es producida por la alteración de una multiplicidad de genes que interactúan con diversos factores del entorno.

Los avances tecnológicos de las últimas décadas que incluyen el mapeo genético, el conocimiento de la secuenciación del genoma humano, la imagenología funcional y otros suman esfuerzos que permitirán establecer las bases neurobiológicas de la enfermedad mental.

También es importante señalar el énfasis puesto en el descubrimiento de nuevas moléculas con mecanismos diferentes a los de los antidepresivos conocidos que permitan alcanzar una buena calidad de vida a los pacientes en los que fracasaron los abordajes farmacológicos.

En el Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia, la temática de la depresión será publicada en dos partes, dada la extensión que adquirió el desarrollo del tema. La primera parte consta de varios capítulos vinculados con nuevos conocimientos sobre la Neurobiología y herramientas clínicas para el diagnóstico. En la segunda parte prevalece la descripción de los abordajes farmacológicos y psicoterapéuticos actuales. Ambos conforman una aproximación actualizada a la patología y sería deseable que se transformen en un medio accesible para la consulta especializada.



ISBN 978-987-23649-6-0



9 789872 364960