ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710
REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER AÑO 12 - N°73 - Abril 2012

SCIENS EDITORIAL

psicofarmacología 73

ISSN 1666 6690

PSICOFARMACOLOGÍA

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. Frecuencia bimensual. Año 12, número 73, Abril 2012.

Una aproximación al uso racional de los psicofármacos.

SCIENS EDITORIAL

J. F. Seguí 3569 2do "C" - CABA - Argentina // Tel/Fax. (54 11) 4524 9129 - Buenos Aires - Argentina - www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, 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.

Indexada en Lilacs

EDITORES

Dra. María Cristina Brió

Médica Psiquiatra Infantil. Médica Pediatra. Master Psiconeurofarmacología. Docente Postgrado Universidad Favaloro. Médica psiquiatra del Hospital de Día Infantil "La Cigarra". CESAN Y AC Nº 1. Htal. Gral. de Agudos Ignacio Pirovano. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Dra. Edith Mirta Serfaty

Doctora en Ciencias Médicas (UBA), Médica Psiquiatra (UBA), Investigadora del Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Integrante Comité Técnico Asesor (SEDRONAR), Miembro fundador del Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología, Miembro del Collegiun Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Integrante Comité Ejecutivo, Federación Internacional de Epidemiología Psiquiátrica, Secretaria de Task Force for Adolescent Psychiatry-World Federation of Biological Soc.

Dra. María Zorrilla Zubilete

Bióloga. Doctora de la UBA. Docente Autorizada en Farmacología. Investigadora Asociada UBA-CEFyBO-CONICET. Jefa de TP y Docente del Curso de Psiconeurofarmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro.

CONSEJO CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Dr. Mohammed Amin (Pakistan) - Universidad de Karachi
Dr. Erminio Costa (USA) - Universidad de Illinois
Dr. Enrique Galli Silva (Perú) - Universidad de Lima
Dr. Peter Gaszner (Hungria) - Universidad de Budapest
Dr. Sergio Gloger (Chile) - Universidad de Santiago de Chile
Dr. David Healy (Inglaterra) - Universidad de Gales del Norte
Dr. Gerardo Heinze (México) - Universidad Nacional Autónoma de México
Dr. Yul Iskandar (Indonesia) - Universidad de Yakarta
Prof. Dr. Iván Izquierdo (Brasil) - Universidad de Rio Grande do Sul, Porto Alegre
Dra. Verónica Larach Walters (Chile) - Universidad de Santiago de Chile
Dr. Brian Leonard (Irlanda) - Universidad de Galway
Dr. Francisco López Muñoz (España) - Universidad de Alcalá de Henares, Madrid
Dr. Elizaldo Luiz de Araujo Carlini (Brasil) - Universidad de San Pablo
Dr. Driss Moussaoui (Marruecos) - Universidad de Casablanca
Dr. Alfred Pletscher (Suiza) - Universidad de Basilea
Dr. Stephen Sthal (USA) - Universidad de San Diego
Dr. Pedro Téllez Carrasco (Venezuela) - Universidad de Carabobo
Dr. Herman Van Praag (Holanda) - Universidad de Maastrich

CONSEJO CIENTÍFICO NACIONAL

Dr. Sebastián Alejandro Alvano

Médico Psiquiatra Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro (UF). Profesor a cargo de Terapéutica I, Carrera de Médico Especialista Universitario en Psiquiatría (UBA), Unidad Académica Hospital Moyano. Supervisor y Docente, Servicio de Psicopatología del Hospital Ramos Mejía. Senior Member, WPA Educational Liaisons Network (WPA ELN) for Argentina, World Psychiatric Association (WPA). Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente, Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA).

Dra. Paula Antúnez

Médica especialista en Endocrinología y en Medicina Interna. Docente de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Coordinadora del Módulo de Farmacología Endocrinológica de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Dr. Héctor Bertera

Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Prof. de Terapéuticas biológicas, Carrera de Especialista en Psiquiatría, Universidad del Salvador.

Dr. Diego Cohen

Doctor en Medicina. Docente Investigador (UBA). Docente Adscripto, Facultad de Medicina, Depto. de Salud Mental. Especialista en Psiquiatría (UBA). Integrante del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología. Miembro Titular de la Asociación Psicoanálitica Argentina.

Dra. Luciana D´Alessio

Doctora en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Jefa de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Médica del Centro de Epilepsias, Hospital Municipal Ramos Mejía.

Dr. Flavio Devoto

Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Docente del Curso Superior de Médicos Especialistas en Farmacología.

Dr. Daniel Fadel

Jefe de estudio de TP, 1ª Cátedra de Farmacología. Miembro del Grupo de Dolor. Miembro del Grupo de Psicofarmacología.

Dr. Natalio Fejerman

Consultor Honorario, Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "JP Garrahan", Buenos Aires.

Dra. Victoria Fernández Pinto

Médica Psiquiatra UBA. Miembro del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología de la 1ª Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina, UBA. Magister en Neuropsicofarmacología, Universidad Favaloro.

Dr. Gustavo Finvarb

Médico Especialista en Psiquiatría Infanto-Juvenil. Jefe de la Unidad de Psicopatología y Salud Mental, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

Dra. Ana María Genaro

Doctora en Bioquímica, Especializada en Psiconeuroimmunología. Jefa de TP de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigadora Independiente del CONICET en el Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CEFYBO.

Dr. Fernando Martín Gómez

Médico Especialista en Pediatría y Psiquiatría. Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Médico del Servicio de Psicopatología Infantil, Hospital Alemán de Buenos Aires.

Dr. Rafael Groisman

Médico especialista en Psiquiatría. Miembro titular de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA)

Dra. Laura Guelman

Bióloga. Doctora de la UBA. Investigadora del CONICET. Jefa de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

Dr. Rubén Iannantuono

Profesor Adjunto Interino y Subdirector del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Dr. Eduardo Leiderman

Médico Especialista en Psiquiatría. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

Dr. Juan José López-Costa

Investigador Adjunto- CONICET
Profesor Regular Adjunto. 1era Cátedra de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética. Facultad de Medicina. UBA. Docente Autorizado. Facultad de Medicina. UBA.

Prof. Dr. Jorge Medina

Profesor Adjunto, Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Superior del CONICET, Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Prof. E. de Robertis".

Dra. Mariana Moncaut

Médica Psiquiatra Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Coordinadora y Docente, Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (UF).

Dra. Adriana Sánchez Toranzo

Médica psiquiatra. Docente Adscripta en Farmacología UBA, 1° Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA. Miembro activo de la American Society of Psychiatry (APA).

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología. Jefe de TP, Docente del Curso de Médico Especialista en Farmacología y Miembro del Grupo de Dolor, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Dr. Juan Cristóbal Tenconi

Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina, Universidad Favaloro. Subdirector de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Docente Adscrito al Departamento de Salud Mental, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Dr. Norberto Zelaschi

Médico. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Alejandro Korn".

SECCIÓN ÉTICA

Prof. Dr. Luis Allegro

Presidente de la Sociedad de Ética en Medicina, Asociación Médica Argentina. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Miembro del Comité Nacional de Ética Biomédica, Ministerio de Salud Pública de la Nación. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. Full Member of the International. Psychoanalytic Association.

Esta publicación es realizada con la colaboración de: Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFYM).

Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista.

La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto.

Registro de propiedad intelectual N° 4988284 Ley 11.723.

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

Sumario

Summary

Sección de ética 07

Sobre las éticas y lo ético en Medicina.
La ética como disciplina del comportamiento humano.
La ética en medicina como disciplina del comportamiento médico.
Prof. Dr. Luis Allegro

Section of Ethics

Concerning Ethics and What is Ethic in Medicine.
Ethics as a human behavior discipline.
Ethics in medicine as a medical behavior discipline.
Prof. Dr. Luis Allegro

Artículos y revisiones

Mecanismos moleculares y vías de señalización en la neurobiología de las adicciones 09
Dra. María Zorrilla Zubilete

Los cambios a largo plazo que se producen con la exposición crónica a drogas de abuso sugieren que las alteraciones en la regulación de genes contribuyen sustancialmente al fenotipo adictivo. Dichas drogas alteran múltiples mecanismos que desde la movilización o la represión de la maquinaria transcripcional, la epigenética y las regiones de ARN no codificantes. Todas las investigaciones evidencian diversos mecanismos de regulación de genes que inducen las drogas de abuso generando cambios duraderos en el cerebro.

Scientific Articles and Reviews

Molecular Mechanisms and Signaling Pathways of Addictions
Dra. María Zorrilla Zubilete

Long-term changes which result from the chronic exposure to substances of abuse suggest that the alterations in the regulation of genes contribute substantially to the pro-addictive phenotype. These drugs alter multiple mechanisms, which include the motility or repression of the transcriptional machinery, as well as epigenetics, and non-coding RNAs regions. All the research evidences different gene regulatory mechanisms induced by substances of abuse, which generate sustainable changes in the brain.

Aspectos sintomáticos neuropsiquiátricos asociados a la enfermedad de Parkinson con demencia 23
Dr. Guillermo Delmonte

A lo largo de la evolución de la enfermedad de Parkinson con o sin demencia se suelen presentar una serie de síntomas neuropsiquiátricos (NP), y neurocondutuales (NC), asociados a la propia enfermedad, depresión, ansiedad, excitación psicomotriz, delirios, alucinaciones visuales, síndrome confusional, trastornos del sueño, apatía, que agravan el pronóstico, acelerando el deterioro global del paciente, su calidad de vida y su entorno. El rápido reconocimiento y manejo de estos síntomas neuropsiquiátricos y neuroconductuales asociados, teniendo presente las posibles interacciones farmacológicas en pacientes que suelen estar polimedicados trae, por ende, una mejor calidad de vida y un pronóstico más favorable.

Symptomatic and Neuropsychiatric Aspects Associated with Parkinson's Disease with Dementia
Dr. Guillermo Delmonte

Throughout the progression of Parkinson's disease, whether or not with dementia, a series of associated neuropsychiatric (NP) and neurobehavioral (NB) symptoms may appear, such as depression, anxiety, psychomotor agitation, delirium, visual hallucinations, confusional syndrome (delirium), sleep disorders, apathy, which aggravate the patients' prognosis and accelerate their overall deterioration and the quality of life of them and the people around them. The prompt identification and management of these associated neuropsychiatric and neurobehavioral symptoms, considered in conjunction with the possible pharmacological interactions among polymedicated patients, shall result in the patients' better quality of life and a more favorable prognosis.

L-Teanina, ¿un aminoácido proveniente del té verde, con múltiples efectos sobre el SNC? 39
Dr. Sebastián Pablo Udry

La L-Teanina, un aminoácido proveniente del te verde, tiene la capacidad de modular las funciones cerebrales produciendo un efecto anti-estrés, aumentando la concentración y la memoria, mejorando la calidad del sueño y actuando como un neuroprotector.

L-Theanine: An Amino Acid of Green Tea with Multiple Effects on the CNS?
Dr. Sebastián Pablo Udry

L-Theanine, an amino acid of green tea, has the ability to modulate brain functions by causing an anti-stress effect, by improving memory and concentration and enhancing sleep, as well as by acting as a neuroprotective agent.

Sección ética

Por el **Profesor Doctor Luis Allegro**

Sobre las éticas y lo ético en Medicina

La ética como disciplina del comportamiento humano.
La ética en medicina como disciplina del comportamiento médico.

La palabra ética viene del griego ***ethos*** que significa costumbre. La palabra ***moral***, viene del latín y también significa costumbre. Ambos términos se refieren a las costumbres y a la forma de vivir. Hoy preferimos especificar que este término **ética** se refiere al comportamiento humano. Esto lo podemos referir al comportamiento en la forma de vivir, en el ejercicio de la profesión o en cualquier otro quehacer de la conducta humana. Para decirlo en forma sencilla, lo que interesa es estudiar lo bueno y diferenciarlo de lo malo en el comportamiento humano. En forma sintética se puede definir a la ética como la disciplina que estudia la bondad o la maldad de los actos humanos. La **ética en medicina** se refiere al comportamiento médico en el ejercicio de la profesión.

Cuando uno se pregunta qué es la ética y se dispone a investigar sobre el tema, se puede ver en un somero recorrido de la historia del pensamiento humano, que aparecen diversas éticas. El criterio utilizado en la forma de pensar es el que las define.

Para Platón y Aristóteles lo ético consistía en el desarrollo de las virtudes. La actividad intelectual conseguía la mayor felicidad. Para poder dedicarse a la intelectualidad se imponía la ética del amo y el esclavo: esto significaba que para realizar la actividad intelectual, por ejemplo la filosofía, en forma intensiva no le quedaba tiempo para ocuparse de las tareas necesarias para el mantenimiento personal. Por lo tanto era necesaria la presencia del esclavo para que se ocupara de dicho mantenimiento.

Para John Stuart Mill lo importante es desarrollar una ética utilitarista: solamente una actividad intelectual perfecta logra la felicidad. Lo ético es desarrollar toda aquella actividad que logre la mayor felicidad.

Max Scheler desarrolla una ética de los valores: tienen el carácter de ser absolutos e intencionales. La intención juega un rol importante en la calificación de los valores y en la evaluación de los comportamientos basados en ellos. El comportamiento y la vida se enriquecen en la medida que la persona descubre nuevos valores y los desarrolla. El compromiso, la responsabilidad, la amistad, la lealtad, son ejemplos de estos valores.

Immanuel Kant propone la ética del deber: *"Obra sólo según aquella máxima que puedas que-rer que se convierta en ley universal"*. Éste pensamiento se conoce con el nombre de imperativo categórico. La ética se maneja por normas que provienen de la propia conciencia y no del exterior. Están gobernadas por la razón y no por los caprichos personales.

Epicuro desarrolla la ética hedonista o del placer. El bien se desarrollaba en todo aquello que produjese placer, especialmente el placer corporal. Epicuro decía: "el principio de todo bien es el placer del vientre... no sé qué idea me forjaría acerca del bien... si suprimiese los placeres del deber y del comer, del oído y de la vista y los de Venus". Para Epicuro el placer como objetivo importante de vida era la clave de la felicidad; para esto es fundamental desarrollar la capacidad para experimentar el placer en forma total e indefinida. El desarrollo de esta disposición esta calificado cuando se logra la mayor maximización del placer.

Hume, Ayer y Stevenson son los promotores del emotivismo. Es un enfoque individualista que se centra en el "interés por sí mismo". La "relación con el otro" y la convivencia es aceptada o rechazada. Esto depende de que la relación provoque satisfacción o disgusto. Las condiciones de la vida social plantean limitaciones que requieren ser toleradas. Si esto no ocurre, la relación es rechazada. Las éticas posmodernas se ubican dentro del emotivismo. Por lo tanto, la ética esta regida por los afectos y la voluntad; nunca por el intelecto ni por la razón. La fórmula puede ser sintetizada en: "yo acepto esto", o "yo rechazo aquello".

Marx y Engels aportan un enfoque social de la ética y postulan que "lo bueno" es todo aquello que promueve una sociedad sin clases diferentes especialmente de carácter socioeconómico.

Hare propone el decisionismo o preferencialismo haciendo que los principios éticos surjan de decisiones libres que hacen que una cosa se valore más que otra. Son las propias decisiones y las propias preferencias las que dan el marco ético de cada persona, siempre que las mismas no sean completamente irracionales y que puedan lograr un cierto marco de consenso social para ser aplicadas. Esto de alguna manera significa que cada uno va promoviendo las normas del grupo social al que pertenece. Las decisiones generalmente aprovechan los principios éticos conocidos para adaptarlos a las propias necesidades. Respetan los principios éticos del pasado porque son el producto de la experiencia acumulada en siglos, pero surge la necesidad de cambiarlos y adaptarlos a las circunstancias de la actualidad.

La ética en medicina

En mi opinión la ética que mejor puede ser aplicada al comportamiento médico surge de las ideas de Jaime Barnes.

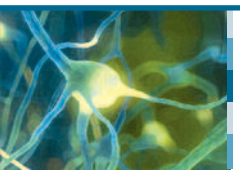
Jaime Balmes, fue jesuita filósofo y teólogo original que no pertenece a ninguna escuela o corriente en particular. Escribió sobre una ética basada en el desarrollo de lo bueno. Distingue dos conceptos: 1) desarrollo, y 2) lo bueno.

1) El concepto de desarrollo se ha comprendido mejor en biología: es un proceso por el que un organismo evoluciona desde su origen hasta alcanzar el mayor grado de madurez. A su vez, madurez es el punto de desarrollo en el que se ha logrado el más alto grado de eficacia en la funcionalidad.

2) El concepto de lo bueno surge de la evaluación de lo que el comportamiento produce. O sea, del producto y de las consecuencias que surgen de un comportamiento dado.

La aplicación de estos conceptos tan simples al comportamiento de todo profesional del campo de la medicina –incluido el equipo médico en su totalidad– significa el ejercicio de un aprendizaje permanente y una aplicación de lo mejor en la praxis médica.

Prof. Dr. Luis Allegro
Presidente de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. *Full Member of the International Psychoanalytic Association.*



Dra. María Zorrilla Zubilete
Bióloga.
Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Área Farmacología.
Investigadora Asociada Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO-CONICET).
Docente Autorizada en Farmacología de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.
Jefe de Trabajos Prácticos de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Fecha de recepción: 2 de enero de 2012
Fecha de aceptación: 16 de marzo de 2012

Mecanismos moleculares y vías de señalización en la neurobiología de las adicciones

Molecular Mechanisms and Signaling Pathways of Addictions

Resumen

Los cambios a largo plazo que se producen en estructura y función del cerebro que acompañan a la exposición crónica a drogas de abuso sugieren que las alteraciones en la regulación de genes contribuyen sustancialmente al fenotipo adictivo. En este capítulo se examinan los múltiples mecanismos por los cuales las drogas alteran el potencial de la transcripción de los genes. Estos mecanismos van desde la movilización o la represión de la maquinaria transcripcional - incluyendo los factores de transcripción ΔFOSB, el AMP cíclico que responde a las proteínas de elemento de respuesta (CREB) y el factor nuclear-kB (NF-kB) - a la epigenética - incluidas las modificaciones en la accesibilidad de los genes dentro de su estructura de la cromatina nativa inducida por las modificaciones de la cola de histonas y la metilación del ADN, y la regulación de la expresión génica mediante ARN no codificantes. Todas las investigaciones evidencian diversos mecanismos de regulación de genes que inducen las drogas de abuso generando cambios duraderos en el cerebro, y esta revisión describe novedosas propuestas para la terapia de la adicción.

Palabras clave

Adiccion – Epigenetica – Fenotipo adictivo – Regulacion de genes – Plasticidad neuronal.

Abstract

Long-term changes which take place within the brain structure and function and are associated with the chronic exposure to substances of abuse, suggest that the alterations in the regulation of genes contribute substantially to the addictive phenotype. In this article, the author analyses the multiple mechanisms by which drugs alter the transcription potential of genes. Such mechanisms range from the modulation or repression of the transcriptional machinery, including DeltaFosB transcription factors, cyclic AMP-response element-binding proteins (CREB) and the nuclear factor kB (NF-kB), to epigenetics, including the modifications in gene accessibility within the native chromatin structure induced by histone tale modifications and DNA methylation, as well as the regulation of gene expression by non-coding RNA's. All the research evidences different gene regulatory mechanisms induced by substances of abuse, which generate sustainable changes in the brain.
This article describes novel suggestions for the treatment of addictions.

Key words

Addiction – Epigenetics – Pro-addictive Phenotype – Regulation of Genes – Neural Plasticity.

Zorrilla Zubilete, María. "Mecanismos moleculares y vías de señalización en la neurobiología de las adicciones". *Psicofarmacología* 2012;73:9-20.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en **www.sciens.com.ar**

Introducción

Relativamente pocas personas comienzan sus problemas de adicción a las drogas por el mal uso de los medicamentos recetados. Existe confusión debido a que el uso correcto de los medicamentos recetados, por ejemplo para la hipertensión, el dolor y la ansiedad frecuentemente produce tolerancia y dependencia física. Estas son las adaptaciones normales fisiológicas al uso repetido de las drogas de diferentes categorías. La tolerancia y la dependencia física no implican el abuso o la adicción. Esta distinción es importante porque los pacientes con dolor a veces se ven privados de la medicación opioide adecuada, simplemente porque no han demostrado evidencia de tolerancia o presentan síntomas de abstinencia si el uso de analgésico se detuvo abruptamente. El término adicción, cuando se usa aquí, se refiere al uso compulsivo de drogas. La *American Psychiatric Association* define la dependencia de sustancias (adicción) como un conjunto de síntomas que indican que el individuo continúa el uso de la sustancia a pesar de importantes problemas relacionados con sustancias. La evidencia de la tolerancia y el síndrome de abstinencia se incluyen en la lista de los síntomas. La dependencia (adicción) requiere tres o más de los síntomas, mientras que el abuso puede ser diagnosticado cuando sólo uno o dos síntomas están presentes. La naturaleza crónica y recidivante de la dependencia (adicción) cumple con los criterios de una enfermedad crónica (McLellan et al., 2000).

La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación (tolerancia) producida por un reajuste de los mecanismos homeostáticos en respuesta al uso de drogas repetido. Las drogas pueden afectar a los sistemas que antes estaban en equilibrio, estos sistemas tratan de encontrar un nuevo equilibrio ante la presencia de la inhibición o estimulación de un medicamento específico. Una persona es dependiente físicamente si requiere la administración continuada del fármaco para mantener la función normal. Si la administración de la droga se detuvo de repente, hay otro desequilibrio, y los sistemas afectados una vez más tienen que pasar por un proceso de readaptación a un nuevo equilibrio sin la droga. La aparición de un síndrome de abstinencia se da cuando la administración de la droga se termina, es la única prueba real de la dependencia física. Signos y síntomas de abstinencia se producen cuando la administración del fármaco en una persona físicamente dependiente se termina abruptamente. Los síntomas de abstinencia tienen al menos dos orígenes: (1) la eliminación de la droga y (2) a causa de la hiperexcitación del SNC y la readaptación a la ausencia de la droga.

El abuso de drogas representa un problema de salud significativo. Las principales sustancias usadas incluyen el cannabis, opiáceos, alcohol, cocaína, anfetamina, metanfetamina y éxtasis. Las alteraciones de las vías de mensajeros intracelulares, factores de transcripción y genes tempranos inmediatos en el sistema de recompensa del cerebro parecen tener una importancia fundamental para el desarrollo de la adicción y el abuso de drogas. Aún son poco conocidos los factores de riesgo genéticos y los cambios en la expresión de genes asociados con el abuso de dichas drogas. Sí se conoce que existen complicaciones cardiovasculares, síntomas psiquiátricos y neurológicos asociados a dicha adicción y que éstas son las manifestaciones más comunes de toxicidad. Un amplio espectro de cambios que afectan al SNC se observa en los consumidores de dichas drogas. El abuso de la metanfetamina, anfetaminas y el MDMA se ha relacionado con la neurotoxicidad en humanos a largo plazo y el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson. Investigaciones histológicas, inmunohistoquímicas y morfométricas han demostrado profundas alteraciones morfológicas en el cerebro de los abusadores a diferentes drogas de abuso. Los principales resultados incluyen la pérdida neuronal, alteraciones neurodegenerativas, una reducción de la proteína glial fibrilar ácida en astrocitos, daño axonal generalizado con la activación microglial concomitante, así como cambios reactivos y degenerativos de la microvasculatura cerebral. Estas observaciones demuestran que las drogas de abuso inician una cascada de activación de factores que interactúan en procesos tóxicos, vasculares e hipóxicos, que finalmente dan lugar a disturbios generalizados dentro de la compleja red de neuronas que se vinculan con redes celulares de otros sistemas. Asimismo, las drogas de abuso inducen neuroadaptaciones a través de la regulación de la expresión génica. Aunque la atención se ha centrado en las actividades de los factores de transcripción, los nuevos conceptos que han surgido recientemente profundizan la importancia en la remodelación de la cromatina, como requisito previo para la regulación de la expresión de genes en las neuronas. Por lo tanto, para que la transcripción se produzca, la cromatina debe relajarse, un proceso dinámico que depende de modificaciones postraduccionales de las histonas.

En este trabajo se describirán los nuevos hallazgos acerca de estas modificaciones con especial énfasis en mecanismos epigenéticos y el papel de la histona H3 y su fosforilación en el promotor de genes específicos, incluyendo c-fos y c-jun. También se describirán todos los mecanismos moleculares conocidos hasta la fecha y las modificaciones en las histonas que regulan la transcripción de genes que se encuentren involucrados en los procesos de adicción a drogas de abuso (1).

Adicción a drogas y sustrato neurobiológico

La farmacología clásica ha establecido los blancos moleculares para casi todas las drogas psicotrópicas de uso común, tanto aquellas para uso terapéutico como las drogas de abuso. Los genes que codifican esos "blanco" han sido clonados: por ejemplo, el psicoestimulante cocaína, bloquea el transportador de recaptación de DA prolongando su acción sináptica; la anfetamina, un psicoestimulante con efectos conductuales similares a la cocaína, es introducida a los terminales nerviosos a través de un transportador de DA donde estimula la liberación de DA. En todos los casos, el efecto farmacológico inicial puede ser alcanzado con la primera

dosis pero sólo después de varias semanas (cronicidad) los efectos conductuales son evidentes. Luego de perturbaciones repetidas adecuadas mediadas por las drogas de abuso, el sistema nervioso genera una respuesta "adaptativa".

Esa respuesta se llama "adicción" cuando un individuo se auto-administra ciertas cantidades de drogas tales como opiáceos, cocaína, anfetaminas, nicotina o alcohol a lo largo de un cierto tiempo. Parecería que estas drogas producen un "reforzamiento" o *brain reward* mediante la activación de circuitos límbicos involucrados en el control de la conducta motivacional. El circuito más prominente es la vía dopaminérgica mesolímbica que proyecta desde el área tegmental ventral (VTA) hacia el núcleo accumbens (NAc). El reforzamiento es una forma de plasticidad conductual en el cual ocurren cambios conductuales en respuesta a una exposición aguda a una droga reforzante. Se llama reforzante si la probabilidad de que se produzca una respuesta de "búsqueda de droga" está aumentada cuando se produce la exposición a la droga. La mayoría de las drogas de abuso en una exposición aguda actúan como reforzantes positivos. La exposición crónica a drogas reforzantes puede conducir a la adicción que también se caracteriza por un aumento en la conducta de "búsqueda". Los sujetos adictos exhiben un aumento sostenido en la conducta de búsqueda aún cuando la droga no está o es retirada. Se cree que un mecanismo común en estas diversas formas de la adicción es la activación del circuito de recompensa cerebral, que se centra en las neuronas dopaminérgicas en el VTA del cerebro medio y sus proyecciones al sistema límbico, en particular el NAc, también conocido como ventral estriado, el estriado dorsal, la amígdala, el hipocampo y regiones de corteza prefrontal (CPP) (Figura 1). Este circuito de recompensa se activa por estímulos o por búsquedas que promueven la aptitud evolutiva del organismo, tales como los alimentos nutritivos, el sexo y la estimulación social. Como las drogas de abuso activan este circuito mucho más fuerte y persistente que las recompensas naturales, y sin estar asociado a resultados en el comportamiento, la exposición crónica a drogas modula las regiones cerebrales de recompensa en parte, a través de una desensibilización homeostática que hace que el individuo sea incapaz de alcanzar los sentimientos suficientes de recompensa en ausencia de fármaco.

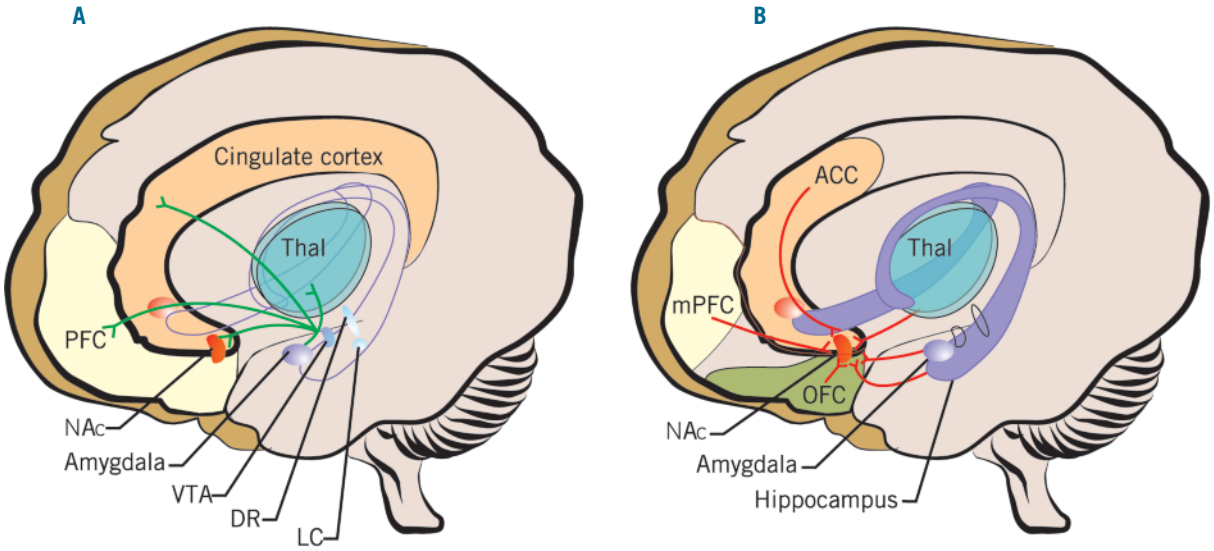
La activación continua del circuito de recompensa cerebral que proyecta desde el VTA al NAc por el uso crónico de drogas puede conducir a alteraciones neuroquímicas, las cuales pueden generar tanto déficits motivacionales como manifestaciones somáticas de los mismos. Todas las drogas de abuso inicialmente interactúan con proteínas localizadas en las membranas. Sin embargo, aunque los efectos iniciales de las drogas de abuso son extracelulares, a mayoría de los efectos se producen vía mensajeros intracelulares que transducen estas acciones extracelulares. Por otra parte, estas cascadas bioquímicas de transducción de señales también inician efectos a largo plazo en la transcripción génica a través de cambios postraduccionales de los factores de transcripción y de sus proteínas asociadas como las histonas.

Adicción y transcripción de genes

Aunque los fármacos difieren en sus mecanismos de acción,

FIGURA 1

Esquema del circuito de recompensa



A) Se observan las aferentes dopaminérgicas que se originan desde el VTA y liberan DA al NAc y a otras áreas límbicas. También se observan otros núcleos dopaminérgicos como el Locus Coeruleus (LC) y los núcleos serotonérgicos dorsales del Raphe (DR) los cuales modulan el circuito de recompensa a drogas y otras acciones.

B) Se resaltan proyecciones glutamatérgicas que son importantes para el circuito de recompensa como la corteza prefrontal medial (mPFC), corteza orbitofrintal (OFC), corteza cingulada anterior (ACC), el tálamo (Thal), hipocampo y amígdala, en donde todos ellos envían proyecciones excitatorias al NAc. Las drogas de abuso alteran este circuito de recompensa conduciendo a la adicción.

Modificado de Robinson y Nestler, 2011.

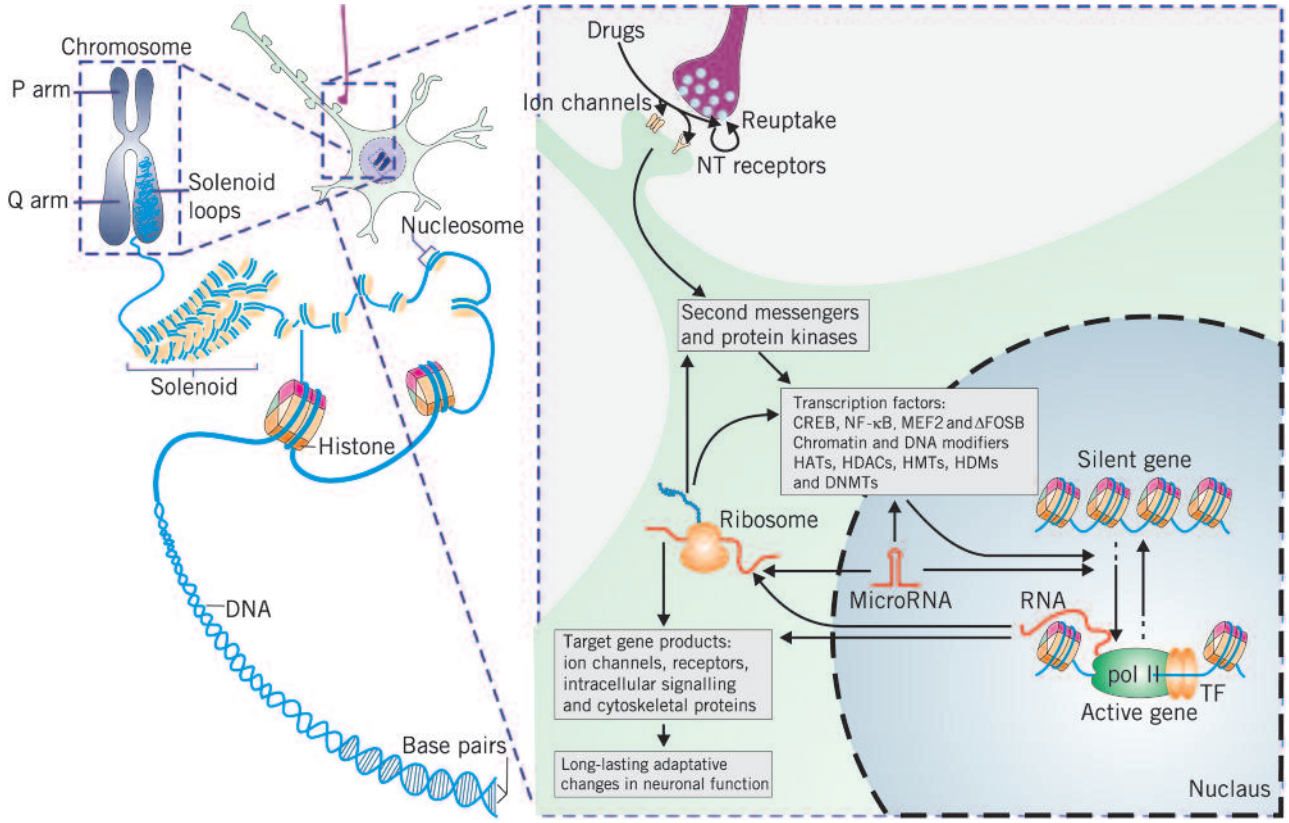
el proceso común de la adicción sugiere que la activación crónica de estos mecanismos agudos distintos, inducen a adaptaciones moleculares en las regiones del circuito de recompensa del cerebro que median en la naturaleza duradera en el fenotipo adictivo. Nestler y col. han propuesto que los cambios inducidos a largo plazo en la maquinaria transcripcional de genes (a través de las acciones sobre los factores de transcripción, modificaciones en la cromatina y en regiones no codificante del ARN) contribuyen sustancialmente a los cambios que dan como resultado las neuroadaptaciones en situaciones de exposición crónica a drogas de abuso (2). Sabemos que muchos mensajeros (mRNAs) muestran expresión alterada en el cerebro después de la exposición crónica de drogas, lo que sugiere que la transcripción de los genes individuales está diferencialmente regulada en estas condiciones (Figura 2).

Las drogas de abuso en la sinapsis actúan a través de mecanismos como de la recaptación presináptica, canales iónicos y receptores de neurotransmisores (NT) activando cascadas de señalización intracelular en la postsinapsis. Esto conduce a la activación o la inhibición de los factores de transcripción (TFs) y de muchos otros blancos nucleares, incluyendo las proteínas reguladoras de la cromatina, los mecanismos involucrados en la regulación sináptica de la cromatina y las proteínas siguen siendo aún poco conocidos. Estos procesos finalmente darán lugar a la inducción o represión de determinados genes, incluidos los de los ARN no codificantes, como los microRNAs, la expresión alterada de algunos de estos genes pueden a su vez regular la transcripción de otros genes. Se propone que algunos de estos cambios inducidos por las drogas de abuso -a nivel de la cromatina- son extremadamente estables y por lo tanto subyacen a los comportamientos de larga duración que definen la adicción.

En los últimos 5 años, estudios a nivel de la cromatina han confirmado la participación de estos mecanismos de transcripción *in vivo*. Por otra parte, más allá de los cambios estables en estado estacionario los niveles de mRNA, este trabajo ha demostrado que la "inducibilidad" de un gen (su capacidad de ser inducido o reprimido en respuesta a la exposición al fármaco siguiente o algún otro estímulo del medio ambiente) también se ve alterado por la exposición crónica a drogas, y que un "preparado" de esos genes o "desensibilización" está mediada por la estabilidad de fármaco-inducida por cambios en el estado de la cromatina alrededor de genes individuales

FIGURA 2

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos regulado por las drogas de abuso



En células eucariotas el ADN está condensado formando ovillos alrededor de histonas para formar los nucleosomas, que luego se condensan para formar los cromosomas. La cromatina compactada puede relajarse temporalmente el ADN en un gen específico y hacerse accesible a la maquinaria transcripcional. CREB: proteínas de unión a elementos de respuesta al AMP cíclico; DNMTs: metiltransferasas de ADN, HATs: acetiltransferases de histonas; HDAC: histonas desacetilasas; HDMS: histonas desmetilasas; HMTs: metiltransferasas de histonas; NF-kB: factor nuclear-kB, pol II: enzima ARN polimerasa II.

Modificado de Robison y col., 2011 y Cao, J. L. y col. 2010.

(Figura 3). Este modelo de regulación de la transcripción y de cambios epigenéticos del consumo crónico de la droga ofrece un posible mecanismo para entender las influencias ambientales durante el desarrollo que puede aumentar (o disminuir) el riesgo de adicción en un futuro durante el transcurso de la vida. Por ejemplo, hay pruebas crecientes de que el estrés durante la adolescencia aumenta el riesgo de adicción (ver *Psicofarmacología*, vol.52, 2008) y que la exposición a las drogas en el útero aumenta el riesgo en la adolescencia (3, 4).

La modificación de los componentes de la cromatina, que producen cambios heredables en la expresión génica, forma la base de la regulación epigenética que es capaz de controlar procesos tan complejos como es el caso de la adicción a drogas.

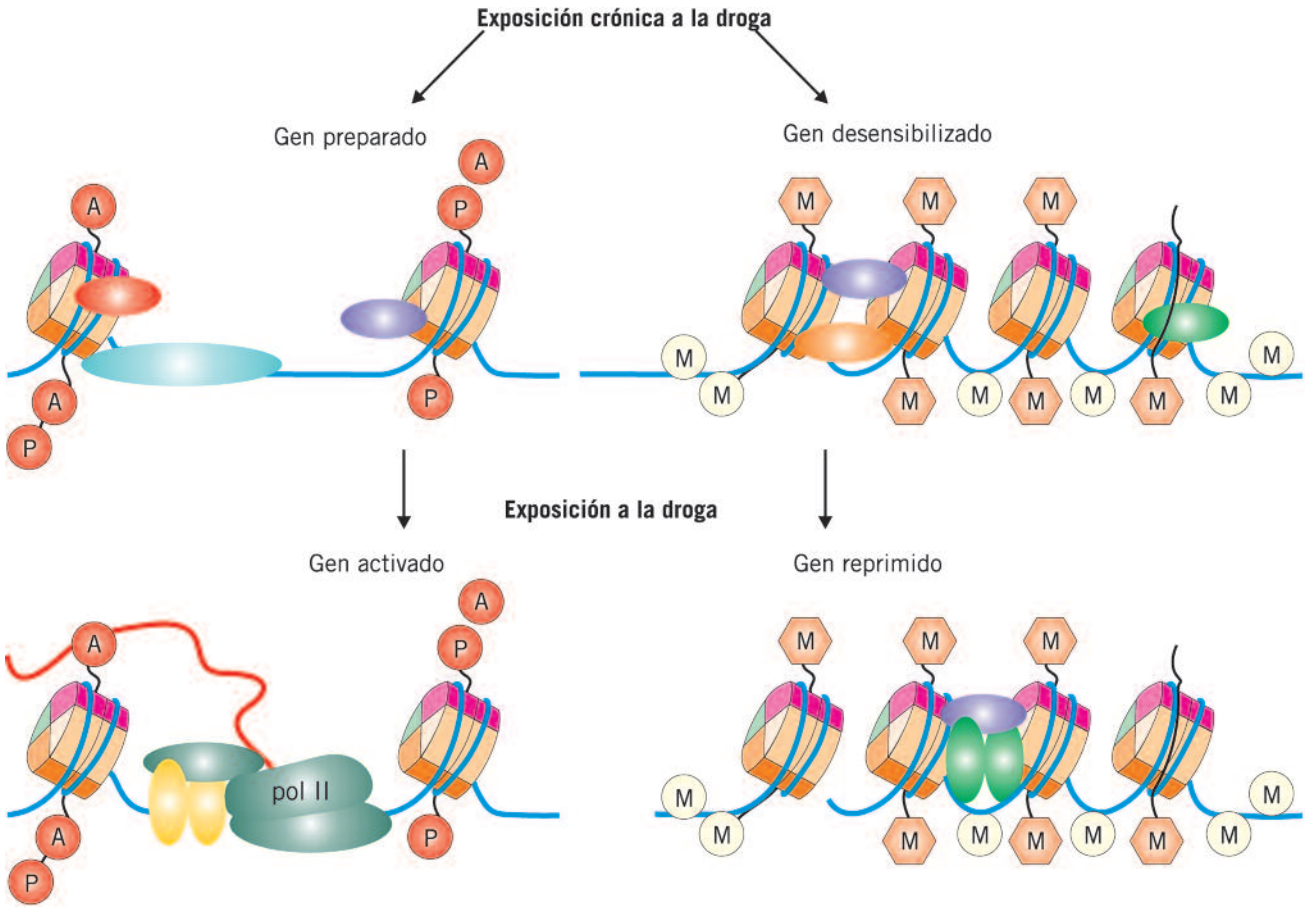
La evidencia preliminar sugiere que los mecanismos epigenéticos son importantes en la mediación de preparación de dicho gen y de su desensibilización, y que muchos de estos cambios son latentes, lo que significa que no reflejan los cambios estables en los niveles de mRNA en estado estacionario. En su lugar, estos cambios alteran la estructura de la cromatina, de modo que un desafío posterior a las drogas induce un gen dado a una tasa mayor (preparado) o menor (desensibilizado) medida sobre la base de las modificaciones epigenéticas que son inducidas por la exposición crónica previa a drogas. Un objetivo importante de la investigación actual es el de identificar las formas de la cromatina que son la base del preparado de genes y la desensibilización.

Cambios duraderos en la transcripción del gen o en el potencial resultados de la transcripción en los primeros años de vida al estrés o la exposición a la droga (mediadas en el nivel de la cromatina en la ausencia de diferencias genéticas en la secuencia primaria del ADN) podría representar un cerebro adulto más vulnerable al proceso adictivo. Las alteraciones en el potencial transcripcional pueden durar muchos años, este modelo también explica cómo la recaída puede producirse a pesar de décadas de abstinencia. Recientes estudios de modelos de adicción en roedores permiten postular esta hipótesis y han contribuido sustancialmente a la comprensión de la regulación *in vivo* de la transcripción y de la epigenética en el cerebro. En este sentido, se destacan los principales ejemplos de la transcripción y los mecanismos epigenéticos de acción de la droga, y se identifican a continuación algunos de los posibles nuevos blancos terapéuticos para la intervención en el proceso de adicción.

Factores de transcripción en adicción

El mecanismo clásico de la regulación de la expresión géni-

FIGURA 3



Además de regular el estado de los niveles de expresión de ciertos genes, la cocaína induce efectos latentes en muchos otros genes, que alteran su inducibilidad en respuesta a un estímulo subsiguiente. La acetilación (A), la metilación (M), la fosforilación (P), la enzima ARN polimerasa II (pol II).

Modificado de Robison y col., 2011.

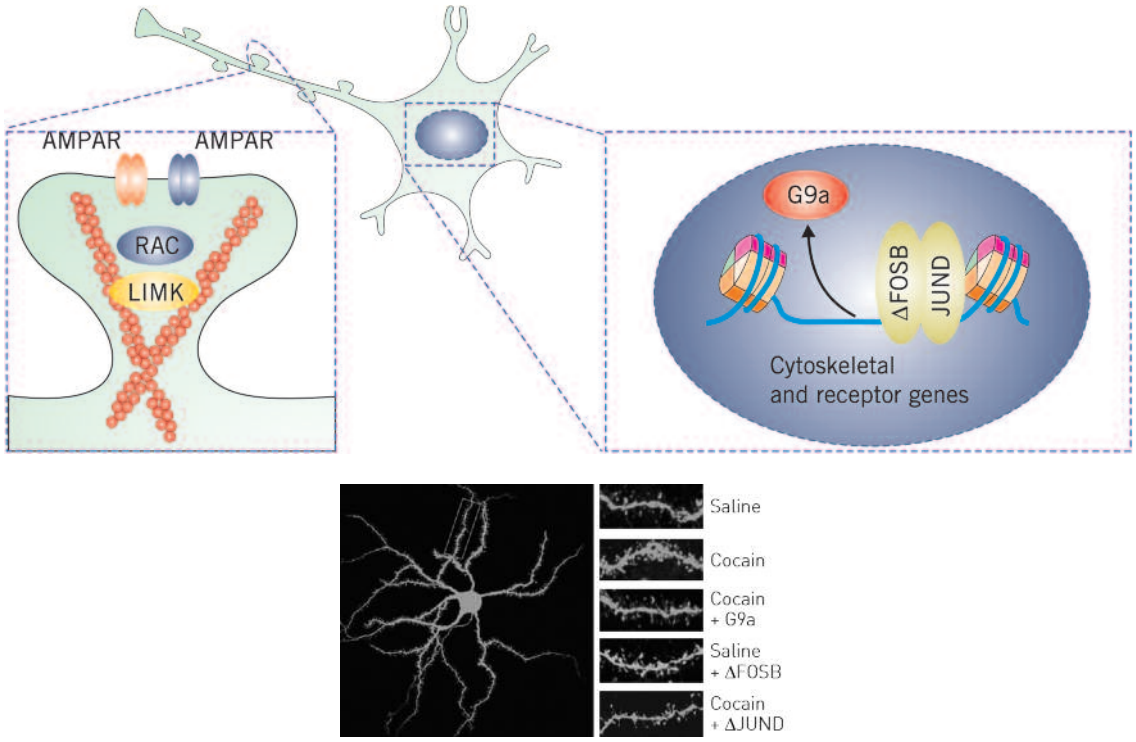
ca es a través de las acciones de los factores de transcripción: proteínas que, en respuesta a las vías de señalización celular, se unen a secuencias específicas de ADN, generalmente en el promotor o potenciador de las regiones de los genes blanco -y de esta manera aumentan o reprimen la expresión de genes por la promoción o el bloqueo del complejo transcripconal de la ARN polimerasa II. Los factores de transcripción operan como parte de un gran complejo proteico, con sus mecanismos de acción que implican modificaciones a la estructura de la cromatina (véase más adelante). Aunque las neuronas contienen cientos de factores de transcripción, los estudios de las adaptaciones inducidas por el abuso de drogas se han centrado principalmente en un pequeño subgrupo.

ΔFOSB

El factor de transcripción ΔFOSB(5) está codificada por el gen FosB y tiene homología con otros factores de transcripción de la familia proteica de FOS. Forma heterodímeros con proteínas de la familia de Jun para formar el factor de transcripción activador 1 (AP1), estos complejos se unen a los sitios AP1 en respuesta a los genes que regulan la transcripción. Existe alguna evidencia a partir de los estudios *in vitro* que ΔFOSB también puede formar un complejo como homodímero (6). A pesar de todas las proteínas que se inducen de la familia FOS en forma transitoria por exposición aguda de drogas, la administración crónica de cualquier droga de abuso induce la expresión específicamente de ΔFOSB, un proceso que es más notorio en el NAc y que en el estriado dorsal, pero también se observa en varias otras regiones del cerebro relacionadas con la recompensa, incluyendo corteza prefrontal (7, 8).

La inducción ΔFOSB en el NAc y en el cuerpo estriado dorsal por las drogas de abuso, sin tener en cuenta si el fármaco se administra por el investigador o es auto-administrado, se produce sólo en el subtipo de neuronas espinales medias (MSN) que expresan receptores de dopamina D1 (D1 de tipo MSN) (5). ΔFOSB es una parte de la secuencia completa de FosB que se obtiene por truncamiento en el extremo carboxiterminal por *splicing* alternativo. Su ausencia produce un aumento de cuatro veces la proteína de estabilización (9). Además, ΔFOSB es fosforilada *in vivo* en un residuo de serina 27 (así como en muchos otros sitios) y la fosforilación

FIGURA 4



Cambios en la transcripción de genes y modificaciones de la cromatina pueden afectar al complejo de transcripción en procesos como la adicción. Dichas modificaciones deben dar lugar a una salida funcional, por ejemplo un cambio en la excitabilidad neuronal (las propiedades intrínsecas de la membrana) o en la conectividad (el número de sinapsis). De hecho, está claro que casi todas las drogas de abuso alteran la conectividad estructural de neuronas en el circuito de recompensa, un efecto que es más evidente en los cambios, en el número, forma y el tamaño de las espinas dendríticas en las neuronas espinosas medianas (MSN) en el núcleo accumbens (NAc) (en la figura, una parte, muestra los aumentos inducidos por la cocaína en el número de espinas dendríticas que pueden ser bloqueadas por la sobreexpresión viral de G9a o DJUND, o imitado por la sobreexpresión viral de DFOSB). Estos cambios parecen ser conductualmente relevantes, ya que se correlacionan con el comportamiento. Estos cambios varían según la sustancia que se consume, el tiempo de la retirada y el método de la ingesta, incluso dentro de una misma región cerebral única. Por ejemplo, al administrar cocaína aumenta el número de espinas en MSN NAc. Los opiáceos y psicoestimulantes inducen la actividad locomotora de forma aguda, y el circuito de recompensa cuando se administran crónicamente, mientras que la morfina reduce consistentemente la densidad de espinas. Un objetivo clave es identificar cómo los factores epigenéticos que controlan genes del citoesqueleto regulan la morfología de las espinas dendríticas.

Modificado de Robinson y Nestler, 2011.

ayuda a estabilizar la proteína diez veces, tanto *in vitro* como *in vivo* (10). Esta intrínseca estabilidad de la proteína es una interesante función de la molécula, ya que proporciona un mecanismo molecular por el cual las drogas pueden inducir cambios en la expresión del gen que puede persistir durante semanas aún después de haber detenido el consumo de drogas. ΔFOSB se ha vinculado directamente a varios comportamientos relacionados con adicción a drogas. En ratones transgénicos adultos, en los cuales se induce la sobreexpresión ΔFOSB específicamente en MSN de los receptores D1 en NAc y estriado dorsal, causa un aumento de la locomoción con sensibilidad a la cocaína (11), un aumento de preferencia de lugar condicionado a la cocaína y morfina (12), y un aumento de consumo por auto-administración de cocaína (13). La sobreexpresión también aumenta la impulsividad durante la abstinencia de drogas, y ambos efectos promueven aún más auto-administración de la droga (13). Hay estudios que indican que ΔFOSB es necesario y suficiente para muchos de los cambios que se producen en el cerebro por la exposición crónica de drogas. Es importante destacar que ΔFOSB también es inducido en NAc vía receptores D1 por el consumo crónico de otros compuestos naturales, incluyendo la sacarosa, la comida rica en grasas y el sexo y ello fomenta aún más el consumo de tales compuestos (14, 16). Esto implica que ΔFOSB se halla presente en la regulación de las recompensas naturales en condiciones normales y, tal vez, durante los estados patológicos.

Asimismo se induce ΔFOSB en NAc por consumo de cocaína mediante la regulación de numerosos genes que están relacionados con la arquitectura de las espinas dendríticas como son sinaptotagmina, proteínas asociadas a los microtúbulos, la proteína asociada al citoesqueleto (CRA), kinasas dependientes de ciclina 5 (CDK5) y kinesinas (18-20).

Casi todas las drogas de abuso alteran la conectividad estructural de las neuronas en el circuito de recompensa, un efecto que es más evidente en dichos cambios es el número, forma y el tamaño de las espinas dendríticas en las neuronas espinosas medianas (MSN) en el núcleo accumbens (NAc) (21) (ver Figura 4).

El grupo de Ruso y col. demuestran los aumentos inducidos por el consumo de cocaína en el número de espinas dendríticas, que pueden ser bloqueadas por la sobreexpresión viral de G9a ó ΔJUND, o simulado por la sobreexpresión viral de ΔFOSB. Además, la naturaleza de estos cambios varía según la sustancia que se consume, el tiempo de la retirada y el método de la ingesta, incluso dentro de una única región cerebral. Por otra parte, los opiáceos y psicoestimulantes pueden tanto inducir la actividad locomotora en forma aguda, y del aparato locomotor y de la recompensa de sensibilización crónicamente (24), mientras que la morfina reduce consistentemente la densidad de espinas en MSN del NAc. La resolución de esta discrepancia es un importante objetivo de la investigación en el futuro. También es probable que la plasticidad estructural de la NAc desempeñe un papel en la voluntad y la toma de decisiones, como otros medicamentos que suelen provocar grandes cambios en la densidad a las mismas dosis administradas. Aunque las bases moleculares de estos cambios estructurales siguen siendo no del todo comprendidas. Han sido implicados varios factores que controlan la transcripción de genes y regulación de la cromatina como ser: ΔFOSB, elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB) (25), el factor específico 2 de los miocitos (MEF2) 60, G9a37 y el ADN 3A metiltransferasa (DNMT3A), cada uno de los cuales se ha vinculado directamente a la cocaína respecto de la regulación de la densidad de las espinas dendríticas en el NAc. Un objetivo clave es identificar ahora cómo están regulados los factores epigenéticos para controlar genes del citoesqueleto y, consecuentemente, inducir cambios en los circuitos neuronales y las conductas relacionadas con la adicción.

Se sugiere que ΔFOSB sirve como un control maestro de las proteínas que rigen esta plasticidad estructural. ΔFOSB también regula las proteínas que son importante para la función sináptica glutamatérgica y la plasticidad, incluida la del receptor de AMPA y la calmodulina quinasa II dependiente de Ca2 + (CaMKII), lo que es consistente con la hipótesis de que media la plasticidad sináptica que se exhibe luego de la exposición a drogas en MSN. ΔFOSB es mucho más estable que otros factores de transcripción que se han vinculado a la adicción hasta el momento. Sin embargo, una recaída puede ocurrir después de décadas de la abstinencia.

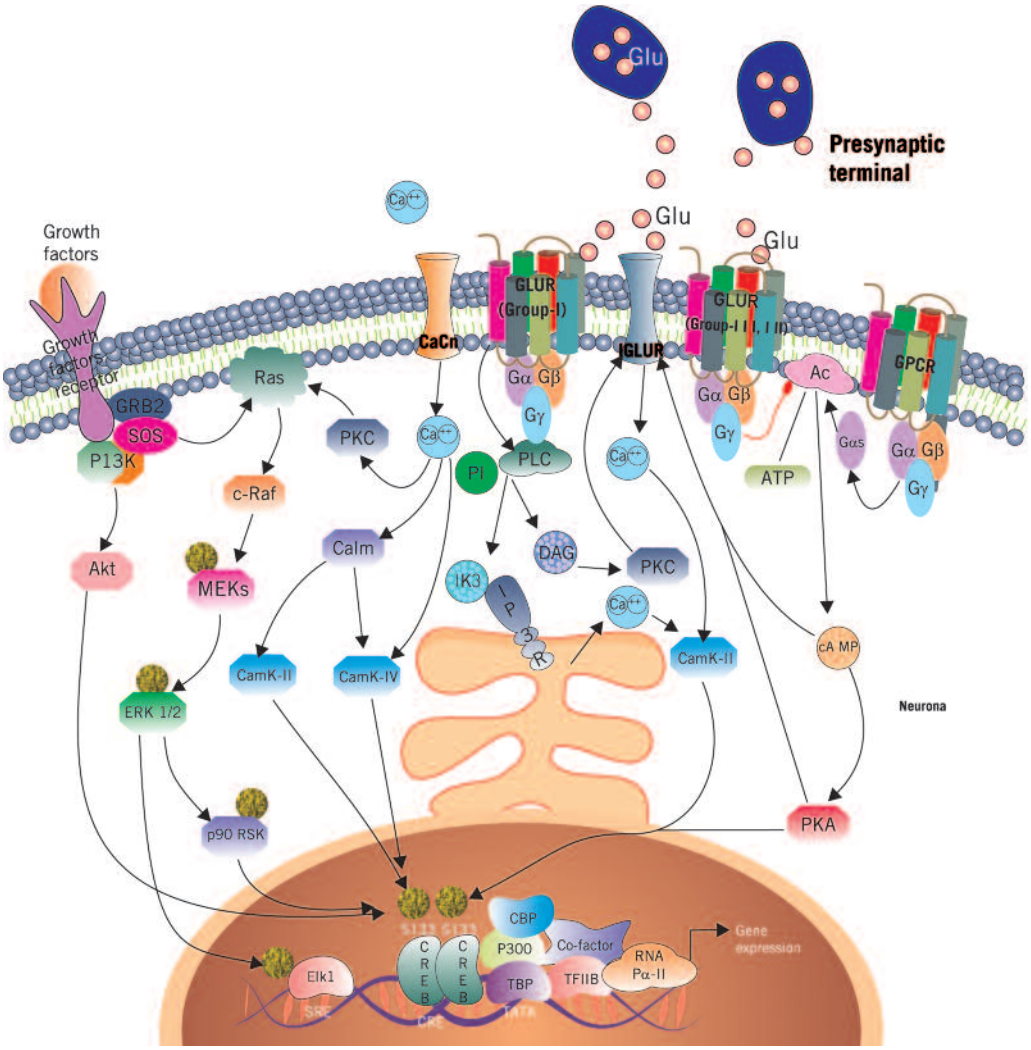
CREB

El elemento de unión a proteína en respuesta al AMP cíclico (AMPc) cuya sigla es CREB forma homodímeros que se pueden unir en sitios específicos de elementos de respuesta (CRES) de otros genes. Su principal transcripción se activa después de que ha sido fosforilado en un residuo de serina 133 (por cualquiera de las proteínas kinasas existentes); esta fosforilación permite el reclutamiento de la proteína (CBP) para formar un complejo proteico que activa la transcripción (véase Figura 5) (26). El mecanismo por el cual la activación de CREB reprime la expresión de ciertos genes es menos entendido. Los psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína y anfetamina) y los opiáceos aumentan la actividad de CREB de forma aguda y crónica, medida por el aumento de fosfo-CREB (pCREB) o en ratones transgénicos con la actividad de CRE-lacZ expresado en múltiples regiones del cerebro, incluyendo el NAc y el estriado dorsal (27). Los experimentos que implican la sobreexpresión de CREB inducible o de una forma mutante dominante negativa de CREB, han demostrado que la inducción de CREB en el NAc, que ocurre en ambos D1-D2, disminuye los efectos de recompensa de la cocaína y de los opiaceo (28). Este fármaco promueve la auto-administración, presumiblemente a través de reforzamiento negativo.

CREB muestra una complicada y variada respuesta a las drogas de abuso que no sean la cocaína y los opiáceos. Por ejemplo, administración crónica de nicotina y etanol reducen los niveles de pCREB en NAc, pero la actividad de CREB

FIGURA 5

Esquema de las múltiples señales que involucran la activación de CREB



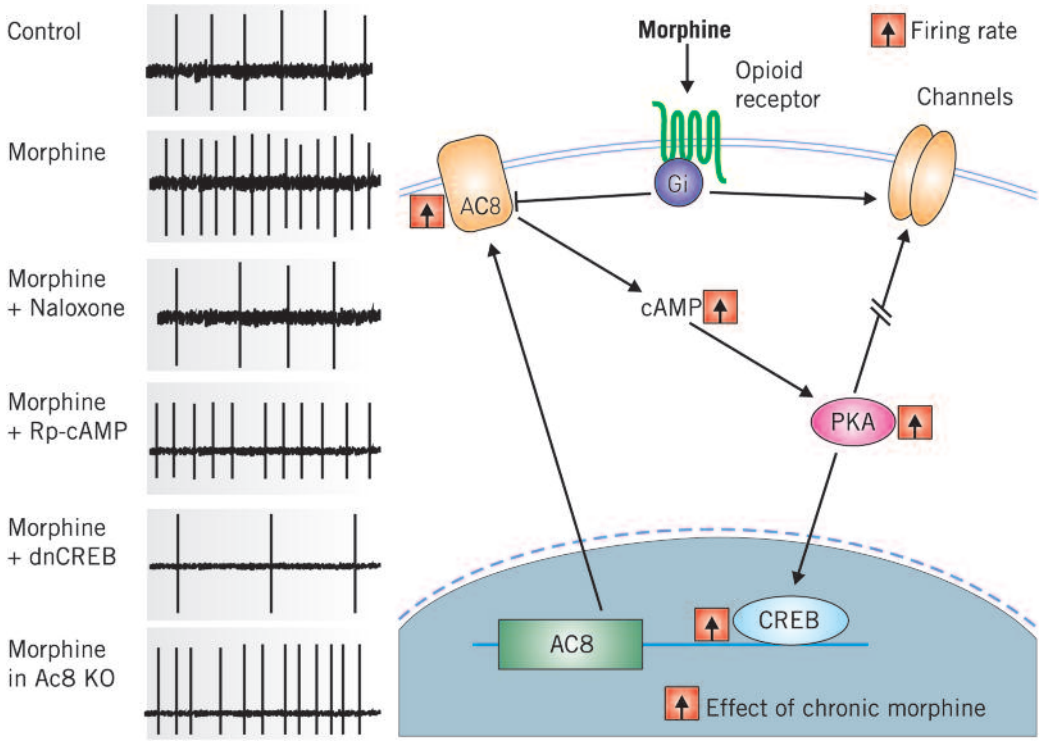
Adaptado de Biosciences Inc.

parece ser necesaria para establecer un lugar de preferencia. Además, la exposición a Δ9-tetrahidrocannabinol (THC, el compuesto activo de la marihuana) aumenta pCREB en la corteza prefrontal y el hipocampo, y los estímulos que se asocian con el aumento natural de pCREB. Otras proteínas de la familia CREB, tales como el represor inducible de AMPc (ICER) y activador de la transcripción factores (ATF), también han sido implicados en las acciones a largo plazo de las drogas de abuso pero aún se requieren más estudios. La actividad de CREB se ha vinculado directamente a la funcionalidad de los MSN en NAc. La excitabilidad eléctrica de MSN incrementa por la sobreexpresión de CREB, mientras que un dominante negativo CREB la disminuye. Numerosos genes CREB que median estos y otros efectos en MSN NAc han sido identificados. Los ejemplos incluyen la dinorfina péptido opioide, que retroalimenta y suprime la señalización dopaminérgica de la NAc, así como ciertos canales iónicos y de subunidades del receptor a glutamato en NAc. Es interesante comparar estos efectos de CREB en el NAc con datos similares del locus coeruleus, donde CREB también se ha encontrado que aumenta la excitabilidad neuronal y por lo tanto puede mediar aspectos de la tolerancia al medicamento y la dependencia (Figura 6).

NF-kB

El factor nuclear-kB (NF-kB), un factor de transcripción que se activa rápidamente por diversos estímulos, se estudió inicialmente su rol en la inflamación y en las respuestas de inmunidad, y más recientemente se lo ha relacionado con plasticidad sináptica y memoria (29, 30). NF-kB ha demostrado ser inducida en el NAc mediante la administración repetida de cocaína, donde se requiere para el aumento inducido por cocaína en NAC dendríticas MSN densidad de las espinas dendríticas (Figura 6) y la sensibilización a los efectos gratificantes de la drogas de abuso (30). Un objetivo importante de la investigación actual es determinar el blanco a través del cual los genes NF-kB causan plasticidad celular y de comportamiento. Curiosamente, la cocaína induce la expresión de NF-kB a través ΔFOSB (5), ilustrando las complejas cascadas de transcripción que participan en la adic-

FIGURA 6



Esquema de la acción de la morfina en el Locus Coeruleus (LC). Una admistración aguda de morfina disminuye la tasa de disparo (*fring*) en neuronas de LC, mientras que una exposición crónica retorna a niveles basales, fenómeno que se conoce como tolerancia. La morfina crónica ejerce su efecto sobre la tasa de disparo en parte por la sobre activación de CREB, incluyendo el factor AC8.

Modificado de Robison y col., 2011.

ción a drogas. Recientemente se ha ampliado el rol de NF-kB en espinogenesis de MSN a modelos de estrés y de depresión. Este hallazgo es de particular importancia teniendo en cuenta la comorbilidad de la depresión y la adicción, y el fenómeno bien estudiado de estrés inducido por la recaída al abuso de drogas.

MEF2

Factor potenciador de múltiples miocitos específicos tipo 2 (MEF2), dichas proteínas se expresan en el cerebro (incluyendo en NAc MSN), donde forman homodímeros y heterodímeros que pueden activar o reprimir la transcripción de genes dependiendo de la naturaleza de las proteínas que reclutan (por ejemplo, co-activador p300 y co-represores conocidos como histonas deacetilasas de clase II (HDAC). Trabajos recientes sugieren que la exposición crónica a cocaína inhibe la actividad en el estriado de MEF2, en parte a través del receptor D1. La inducción mediada por cocaína de Cdk5, que es blanco para genes ΔFOSB, también podrían estar implicados. Esta reducción en la actividad de MEF2 es necesaria para aumentar el número de espinas dendríticas en MSN, pero parece inhibir la sensibilización conductual a cocaína (31). Aunque estos datos sugieren que MEF2 juega un papel importante en los cambios estructurales y de comportamiento que resultan de la administración a repetición de cocaína, también demuestran una aparente inconsistencia entre el aumento de espinas dendríticas de MSN y la sensibilización conductual a la cocaína por lo que se requieren estudios. Aunque el etanol ha demostrado disminuir la expresión deMEF2 en cardiomiocitos de rata, poco se sabe sobre los efectos de otras drogas de abuso sobre la función de MEF2 en el cerebro.

Epigenética y adicción

Durante la última década, la investigación sobre la regulación transcripcional mediante la modificación del ADN y la estructura de la cromatina ha incrementado de manera considerable. Las investigaciones de los mecanismos epigenéticos han dado sus frutos en numerosos campos, incluyendo en la adicción a las drogas. A continuación, se describirán tres mecanismos principales de la regulación epigenética: 1) modificación de la cola de histonas, 2) metilación del ADN y 3) los microARNs, vinculando cada uno de estos mecanismos a la adicción.

Modificación de la cola de histonas. La mayor parte del ADN en eucariotas células está densamente condensada formando la cromatina, donde 147 pares de base (pb) se envuelven alrededor de nucleosoma. Los nucleosomas están compuestos de octámeros que contienen cuatro homodímeros de histonas, una de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4, con H1 vinculante a tramos de ADN no nucleosomal. Numerosos tipos de modificaciones postraduccionales en las colas de las histonas alteran la compactación de la cromatina para generar un estado más "relajado o abierto" (eucro-

matina, que es transcripcionalmente permisiva) frente al estado "cerrado" (heterocromatina, que es transcripcionalmente represivo) (Figura 3). Muchos residuos en las colas de las histonas pueden ser modificados covalentemente, resultando en un complejo "Código" que se cree que es el control de la accesibilidad a los genes individuales en la maquinaria transcripcional (32). La acetilación de las histonas, en donde se agrega una carga positiva a los residuos de lisina en la cola de histonas, se asocia con activación transcripcional. Este proceso es controlado por las histonas acetiltransferasas (HAT) y por las histonas desacetilasas HDACs, estos procesos comprenden varias clases de enzimas cuya expresión y actividad están exquisitamente regulados. La mutilación de la histona se ha asociado con activación y represión transcripcional, dependiendo del residuo y la extensión de la metilacion. Puede ser metilada por varias familias de histonas metiltransferasas (HMTs) tanto en los residuos de lisina como de arginina, y esta reacción puede ser revertida por histonas demetilasas (HDM). Otras modificaciones en las colas de las histonas incluyen fosforilación, ubiquitinación y ADP ribosilación, entre muchas otras. La perspectiva para descifrar el código de las histonas es de enormes proporciones, teniendo en cuenta el número aparentemente infinito de posibles patrones de modificaciones de las histonas, y la posibilidad de que un mismo patrón puede tener varios significados, dependiendo del gen y de la persona involucrada. No obstante, nuevas herramientas están acelerando los avances en la cartografía del estado epigenético en los promotores de genes individuales y en el genoma como un todo, y la investigación futura determinará la viabilidad de identificar funcionalmente códigos de significativa importancia en la cromatina.

Múltiples drogas de abuso inducen cambios en la acetilación de histonas en el cerebro, y la evidencia demuestra que estas modificaciones inducen alteraciones funcionales en modelos de adicción.

En primer lugar, los niveles de acetilación H3 y de H4 se incrementan en el NAc tras una exposición aguda o crónica a cocaína (33, 34). A pesar de estos aumentos globales, muchos genes muestran una disminución después del consumo crónico de cocaína de la acetilación de las histonas, que plantea una cuestión clave en cuanto a la regulación de la expresión de genes específicos. Otra cuestión clave se refiere a las precisas cascadas de señalización intracelular a través de las cuales la cocaína induce cambios en la acetilación de la histona. En segundo lugar, se ha demostrado que la abstinencia de alcohol aumenta la actividad HDAC y reduce la acetilación de las histonas en la amigdala del ratón (35).

En tercer lugar, la exposición al THC aumenta la expresión de HDAC3 en células del trofoblasto (36).

A corto plazo la administración sistémica o intra-NAc de inhibidores no específicos de HDAC potencia las respuestas del aparato locomotor a los psicoestimulantes y a los opiaceos (34, 37). Los estudios de isoformas específicas de HDAC han aportado información interesante: la sobre-expresión de HDAC4 o HDAC5 disminuye las respuestas de comportamiento a cocaína (34, 37), mientras que la supresión genética de HDAC5 hipersensibiliza a ratones a los efectos crónicos (pero no a efectos agudos) de la droga (37). De manera similar, los ratones mutantes con reducción de expresión de la CBP, el mayor HAT en el cerebro, disminuye la sensibilidad a la exposición crónica a cocaína (38). Muchos más estudios son necesarios para definir la influencia de HAT y subtipos de HDAC en la adicción. La complejidad que pueda existir en la acetilación de histonas en los modelos de adicción está en la actualidad orientada por los últimos estudios sobre las sirtuinas, que se consideran de HDACs clase III, pero en realidad influyen muchas proteínas no-histonas. Estudios del genoma completo de alteraciones de la cromatina en el NAc después de la administración de cocaína crónica revela una regulación de dos sirtuinas, NAD-dependiente deacetilasa sirtuina 1 (SIRT1) y SIRT2. La inhibición farmacológica de sirtuinas disminuye la preferencia de lugar para cocaína y la autoadministración, mientras que la activación aumenta las repuestas de recompensas a cocaína (19). La inducción a SIRT1 y SIRT2 está asociada con un aumento de acetilación H3 y ΔFOSB aumentada que se ha vinculado a su promotor (19), lo que sugiere que las sirtuinas son objetivos intermedios de ΔFOSB. Se requieren más estudios para identificar las proteínas que son afectadas por cocaína por la regulación de estas sirtuinas.

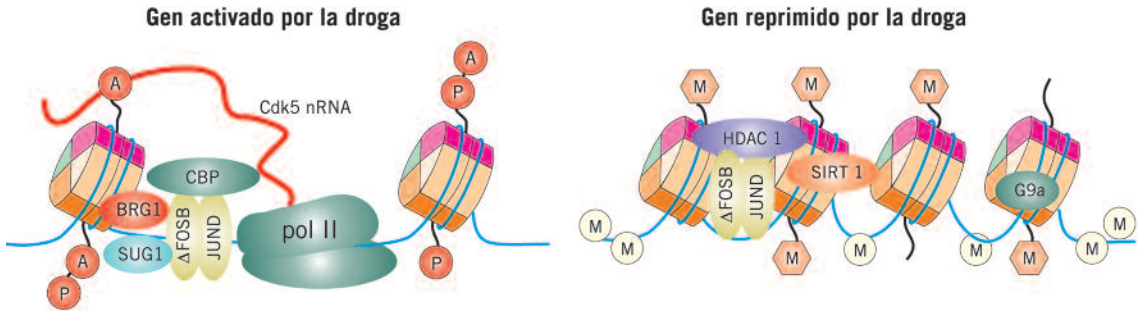
La metilación de las histonas también está directamente regulada por las drogas de abuso: los niveles globales de la histona 3 lisina 9 dimetilación (H3K9me2) se reducen en el NAc después de la exposición a cocaína crónica (39). La disminución generalizada de la H3K9me2 en el NAc es probablemente mediada por regulación inducida por cocaína (19). Curiosamente, existe un circuito de realimentación funcional entre G9a y ΔFOSB: ΔFOSB parece ser responsable por la supresión de G9a inducida por cocaína, y se une a G9a reprimiendo el promotor fosB, de tal manera que la disminución de G9a puede promover la acumulación de ΔFOSB que se ve luego de exposición crónica a cocaína (19).

La administración crónica de cocaína también regula H3K9me3, una marca de la heterocromatina, específicamente en el NAc, este cambio está asociado con una disminución en la cantidad total de heterocromatina en NAc en núcleos de MSN y un aumento en el volumen de estos núcleos (40).

A pesar de las implicancias funcionales de esta fina regulación que aún no se conocen en detalle, estos resultados ponen de relieve los profundos efectos que ejerce la cocaína en el genoma dentro de las neuronas NAc.

Otros estudios son necesarios para examinar las acciones de otras drogas de abuso sobre las histonas, así como el efecto de los fármacos en muchos otros tipos de modificadores de histonas que se sabe que regulan la expresión de genes en células eucariotas, en modelos de adicción. Los ejemplos incluyen las observaciones más recientes de cocaína crónica que media la regulación de la metilación en residuos de arginina en histona y poli-ADP ribosilación, de varias de las

FIGURA 7



Bases epigenéticas de la regulación de la expresión de genes. Se muestra el mecanismo por el cual la administración crónica de cocaína es regulado por ΔFOSB.

Modificado de Robison y col., 2011.

familias proteícas que remodelan la cromatina y de las variantes de subunidades de histona en el NAc, todos los cuales ilustran la complejidad de los cambios epigenéticos que están asociados con la exposición a drogas de abuso.

Además, será importante para relacionar las modificaciones inducidas por fármacos sobre las histonas, que se producen en genes específicos regulados por drogas. Por ejemplo, los primeros estudios han demostrado que la expresión de CDK5 en el NAC inducida por cocaína implica una cascada de eventos, incluyendo la unión ΔFOSB al promotor del gen Cdk5, seguido por el reclutamiento de la CBP, el aumento de acetilación H3 y el reclutamiento de factores específicos de remodeladores de la cromatina (Figura 7).

Conclusiones

Esta revisión ha resumido la creciente variedad de datos que apoyan un rol potencial para la regulación de la transcripción de múltiples genes en el cerebro luego del consumo de drogas de abuso. Los mecanismos de regulación de la transcripción y epigenéticos son en sí mismos estudios variados y muy complejos, y en el futuro será necesario descubrir una gran cantidad de eventos reguladores que ocurren para entender así, con mayor precisión, los mecanismos subyacentes que están involucrados. Una pregunta clave es qué controla el encendido o apagado en un individuo de la traducción de proteínas reguladoras de un gen blanco particular.

La hipótesis es que el estado epigenético subyacente de ese gen es un factor determinante. Por otra parte, ¿cuáles son las cascadas de señalización intracelular que transducen la acción inicial de la droga a nivel del receptor-neurotransmisor en el núcleo neuronal para regular el estado epigenético?

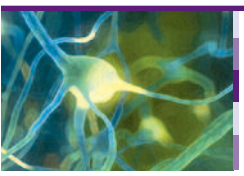
Aunque estos ensayos de comportamiento proporcionan información útil sobre la sensibilidad de un animal a las acciones de drogas de abuso en el circuito de recompensa del cerebro, no proporcionan medidas directas en el sistema de recompensa de drogas o en la adicción en sí. En su lugar, estos necesitan profundizar en los estudios mayor uso de la auto-administración de drogas y de la recaída. De manera similar, en la mayoría de los estudios las drogas de abuso fueron administradas por el experimentador, pero sabemos que las drogas ejercen algunas acciones distintas al autoadministrado o dentro de un determinado medio ambiente. Todos los estudios también son relativamente de corto plazo en la mayoría de los experimentos actuales, por ello también son necesarios poder examinar los puntos finales de la transcripción y de la epigénesis después de períodos mucho más largos en la exposición al fármaco y un mayor período de retirada en la exposición al fármaco. Tales estudios podrían dar lugar a una hipótesis molecular que explicaría el fenómeno de la reincidencia en adictos humanos, después de años o incluso décadas de abstinencia.

Todos estos avances en la neurobiología celular y molecular han permitido entender porqué las drogas de abuso no son efectivas cuando se dan ocasionalmente, en dosis muy bajas o durante cortos períodos. La cronicidad y la fuerza de las perturbaciones manejan mecanismos homeostáticos hasta que las señales celulares adquieren un nuevo estado adaptativo cuantitativa y cualitativamente distinto al del estado normal. El hecho de que muchas de las características de la adicción a las drogas en seres humanos puedan ser reproducidas en animales de laboratorio implica que dichos estudios experimentales permiten investigar los mecanismos neurobiológicos básicos de esta anormalidad conductual. Esta información podría conducir a una mejor comprensión de la adicción a las drogas de abuso, así como al desarrollo de nuevos tratamientos para las personas adictas, ya que muchas de las moléculas intermediarias podrían ser candidatas a ser utilizadas en el tratamiento y la prevención de la adicción.

Finalmente, para entender la sutileza de esta compleja red de señalización es necesario integrar todos los niveles de acción de una droga de abuso desde lo molecular y epigenético hasta lo social para poder abordar su tratamiento de manera eficaz y con un sufrimiento menor para la persona adicta.

Referencias bibliográficas

1. Büttner A. 2011. Review: The neuropathology of drug abuse. Neuropathol Appl Neurobiol. 37(2):118-34.
2. Nestler, E. J. 2001. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nature Rev. Neurosci. 2, 119–128.
3. Andersen, S. L. & Teicher, M. H. 2009.Desperately driven and no brakes: developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. Neurosci.Biobehav. Rev. 33, 516–524.
4. Malanga, C. J. & Kosofsky, B. E. 2003Does drug abuse beget drug abuse? Behavioral analysis of addiction liability in animal models of prenatal drug exposure. Brain Res. Dev. Brain Res. 147, 47–57.
5. Nestler, E. J. 2008. Review. Transcriptional mechanisms of addiction: role of DeltaFosB. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B 363, 3245–3255.
6. Jorissen, H. J. et al. 2007. Dimerization and DNA-binding properties of the transcription factor DeltaFosB. Biochemistry 46, 8360–8372.
7. Hiroi, N. et al. 1997. FosB mutant mice: loss of chronic cocaine induction of Fos-related proteins and heightened sensitivity to cocaine's psychomotor and rewarding effects. Proc. Natl Acad. Sci. USA 94,10397–10402.
8. Perrotti, L. I. et al. 2008. Distinct patterns of DeltaFosB induction in brain by drugs of abuse. Synapse 62, 358–369.
9. Carle, T. L. et al. 2007. Proteasome-dependent and -independent mechanisms for FosB destabilization: identification of FosB degron domains and implications for DeltaFosB stability. Eur. J. Neurosci. 25, 3009–3019.
10. Ulery, P. G., Rudenko, G. & Nestler, E. J. 2006. Regulation of DeltaFosB stability by phosphorylation. J. Neurosci. 26, 5131–5142.
11. Kelz, M. B. et al. 1999. Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine.Nature 401, 272–276.
12. Zachariou, V. et al. 2006. An essential role for DeltaFosB in the nucleus accumbens in morphine action. Nature Neurosci. 9, 205–211.
13. Colby, C. R., Whisler, K., Steffen, C., Nestler, E. J. & Self, D. W. 2003. Striatal cell type-specific overexpression of DeltaFosB enhances incentive for cocaine. J. Neurosci. 23, 2488–2493.
14. Wallace, D. L. et al. 2008. The influence of DeltaFosB in the nucleus accumbens on natural reward-related behavior. J. Neurosci. 28, 10272–10277.
15. Teegarden, S. L., Nestler, E. J. & Bale, T. L. 2008. Delta FosBmediated alterations in dopamine signaling are normalized by a palatable high-fat diet. Biol.Psychiatry 64, 941–950.
16. Cao, J. L. et al. 2010. Essential role of the cAMP-cAMP response-element binding protein pathway in opiateinduced homeostatic adaptations of locus coeruleus neurons. Proc. Natl Acad. Sci. USA 107, 17011–17016.
17. Robison AJ, Nestler EJ. 2011. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. Nat Rev Neurosci. 12;12(11):623-37.
18. McClung, C. A. & Nestler, E. J. Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. Nature Neurosci.6, 1208–1215 (2003).
19. Renthal, W. et al. Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role for sirtuins. Neuron 62, 335–348 (2009).
20. Bibb, J. A. et al. Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. Nature 410, 376–380 (2001).
21. Russo, S. J. et al. 2010. The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. Trends Neurosci. 33, 267–276.
22. Robinson, T. E. & Kolb, B. 2004. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse.Neuropharmacology 47, 33–46.
23. Kalivas, P. W. 2009. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. Nature Rev. Neurosci.10, 561–572.
24. Russo, S. J., Mazei-Robison, M. S., Ables, J. L. & Nestler, E. J. 2009. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. Neuropharmacology 56, 73–82.
25. Huang, Y. H. et al. 2008. CREB modulates the functional output of nucleus accumbens neurons: a critical role of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor (NMDAR) receptors. J. Biol. Chem. 283, 2751–2760.
26. Carlezon, W. A. Jr, Duman, R. S. & Nestler, E. J. 2005. The many faces of CREB. Trends Neurosci. 28, 436–445.
27. Edwards, S., Graham, D. L., Bachtell, R. K. & Self, D. W. 2007. Region-specific tolerance to cocaine-regulated cAMP-dependent protein phosphorylation following chronic self-administration. Eur. J. Neurosci. 25, 2201–2213.
28. Carlezon, W. A. Jr. et al. 1998. Regulation of cocaine reward by CREB. Science 282, 2272–2275.
29. Meffert, M. K., Chang, J. M., Wiltgen, B. J., Fanselow, M. S. & Baltimore, D. 2003. NF-κB functions in synaptic signaling and behavior. Nature Neurosci. 6, 1072–1078.
30. Russo, S. J. et al. 2009. Nuclear factor κB signaling regulates neuronal morphology and cocaine reward. J. Neurosci. 29, 3529–3537.
31. Pulipparacharuvil, S. et al. 2008. Cocaine regulates MEF2 to control synaptic and behavioral plasticity. Neuron 59, 621–633.
32. Jenuwein, T. & Allis, C. D. 2001. Translating the histone code. Science 293, 1074–1080.
33. McQuown, S. C. & Wood, M. A. 2010. Epigenetic regulation in substance use disorders. Curr. Psychiatry Rep. 12, 145–153.
34. Kumar, A. et al. 2005. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. Neuron 48, 303–314.
35. Pandey, S. C., Ugale, R., Zhang, H., Tang, L. & Prakash, A. 2008. Brain chromatin remodeling: a novel mechanism of alcoholism. J. Neurosci. 28, 3729–3737.
36. Khare, M., Taylor, A. H., Konje, J. C. & Bell, S. C. 2006. Delta 9-tetrahydroannabinol inhibits cytotrophoblast cell proliferation and modulates gene transcription. Mol. Hum. Reprod. 12, 321–333 ().
37. Renthal, W. et al. 2007. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. Neuron 56, 517–529.
38. Levine, A. A. et al. 2005. CREB-binding protein controls response to cocaine by acetylating histones at the fosB promoter in the mouse striatum. Proc. Natl Acad. Sci. USA 102, 19186–19191.
39. Levine, A. A. et al. 2005. CREB-binding protein controls response to cocaine by acetylating histones at the fosB promoter in the mouse striatum. Proc. Natl Acad. Sci. USA 102, 19186–19191.
40. Maze, I. et al. Cocaine dynamically regulates heterochromatin and repetitive element unsilencing in nucleus accumbens. 2011Proc. Natl Acad. Sci. USA 108, 3035–3040.



Dr. Guillermo Delmonte
Médico psiquiatra universitario, Universidad de Buenos Aires (UBA), Miembro adherente de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA), Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Miembro de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), Profesor titular de Neurociencias III de la Facultad de Psicología, Universidad del Salvador (USAL).

Fecha de recepción: 27 de enero de 2012
Fecha de aceptación: 21 de marzo de 2012

Aspectos sintomáticos neuropsiquiátricos asociados a la enfermedad de Parkinson con demencia

Symptomatic and Neuropsychiatric Aspects Associated with Parkinson's Disease with Dementia

Resumen
Como es sabido, la enfermedad de Parkinson suele presentar una evolución crónica, prolongada, e insidiosa. Para la cual aún no se disponen de terapéuticas efectivas que curen a dicha enfermedad, si no se posee un arsenal de fármacos (agonistas dopaminérgicos) capaces de mitigar los síntomas, mejorar y prolongar la calidad de vida y enlentecer el propio desarrollo de la enfermedad, que lleva hacia un deterioro profundo de la motricidad, funcionalidad y de las funciones neurocognitivas. También es sabida la asociación de la enfermedad de Parkinson con la demencia por la misma enfermedad.
Pero a lo largo de ella, con o sin demencia, se suelen presentar en una proporción importante, una serie de síntomas asociados neuropsiquiátricos (NP), y neuroconductuales (NC) que hay que diferenciar si son producto de la propia enfermedad de Parkinson, o son desencadenados por el tratamiento. Algunos de estos síntomas asociados, los más importantes en cuanto a su frecuencia y gravedad sobre todo asociados a demencia son, depresión, excitación psicomotriz, ideación patológica, delirios, alucinaciones visuales, síndrome confusional (delirium), trastornos del sueño, ansiedad, apatía. Estos síntomas agravan la evolución de la propia enfermedad de Parkinson y la demencia asociada haciendo que su pronóstico se torne más desfavorable, y más deteriorante, afectando también a los cuidadores y alterando la calidad de vida del paciente y su entorno.
En este trabajo me propongo dar una noción básica de dichos trastornos para su rápido reconocimiento y tratamiento, teniendo en cuenta la posible polifarmacia en estos pacientes, con las implicancias de las interacciones farmacológicas. La rápida resolución de estos síntomas asociados a la EP, con o sin demencia redundará en un menor deterioro funcional del paciente, mejorando su pronóstico y la calidad de vida del propio paciente y sus cuidadores.
Palabras clave
Enfermedad de Parkinson (EP) – Trastornos neuropsiquiátricos y neuroconductuales (NP) y (NC) – Agonistas dopaminérgicos – Delirium.

Abstract
As it is known, Parkinson's Disease may have a chronic, prolonged and insidious progression, for which there are still no effective treatments available to cure it, but a series of drugs (dopamine agonists) which are capable of relieving symptoms and prolonging the patient's quality of life, and slowing the development of the disease that leads to a deep worsening of the individual's motility, functionality and neurocognitive functions. The association between Parkinson's Disease and dementia caused by the first disease is also known.
But throughout the disease, whether it is accompanied with dementia or not, a series of associated neuropsychiatric (NP) and neurobehavioral (NB) symptoms may appear in large proportion. These symptoms need to be identified as resulting from Parkinson 's Disease itself or the treatment. Among some of the associated symptoms, the most relevant ones in terms of frequency and severity, which are mainly associated to dementia, are depression, psychomotor agitation, suicidal ideation, delirium, visual hallucinations, confusional syndrome (delirium), sleep disorders, anxiety and apathy. These symptoms aggravate the progression of Parkinson's Disease and associated dementia, making its prognosis more unfavorable and deteriorating, and also affecting the caregivers and the quality of life of patients and the people around them.
In this article I shall set out to provide the basic concept of such disorders, taking into account the possible polypharmacy among these patients, as well as the implications of pharmacological interactions. The prompt resolution of the symptoms associated with PD with or without dementia shall result in a less functional deterioration of patients and the improvement of their and their caregivers' condition and quality of life.
Key words
Parkinson's Disease (PD) – Neuropsychiatric (NP) and neurobehavioral (NB) disorders – Dopamine agonists – Delirium.

Delmonte, Guillermo. "Aspectos sintomáticos neuropsiquiátricos asociados a la enfermedad de Parkinson con demencia" *Psicofarmacología* 2012;73:23-34.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en **www.sciens.com.ar**

El tratamiento de los trastornos demenciales por enfermedad de Parkinson (EP), no se remite sólo al plano de la administración de fármacos para el propio cuadro de demencia, y para la enfermedad de Parkinson, sino también a la búsqueda de otros objetivos terapéuticos. Y estos son, básicamente cuatro: manejo de los trastornos conductuales, lentificación de la evolución del deterioro neurocognitivo, mejoría de los trastornos cognitivos, con la idea de postergar la aparición de síntomas propios de la demencia y de la enfermedad de Parkinson y por ende del mayor deterioro del paciente, tanto funcional, como en la calidad de vida, y retrasar la evolución de la enfermedad de base (EP).

Los trastornos conductuales, neuropsiquiátricos de las demencias

Los trastornos de la conducta son varios y variados en su presentación dentro de un cuadro de demencia por enfermedad de Parkinson:

1) Trastornos en la esfera afectiva, depresión – Manía o hipomanía
2) Trastornos de ansiedad y alteraciones del sueño.
3) Trastornos psicóticos.
4) *Delirium*.

Los diferentes trastornos conductuales requieren de una adecuada evaluación médica para su apropiado tratamiento, que puede ser no farmacológico como farmacológico dependiendo del caso, y se complementan en caso de la necesidad de tener que utilizar ambos.

En estos cuadros de presencia de síntomas conductuales en pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson, el tratamiento de estos apunta a varios objetivos, como ser: prolongar la autonomía funcional, reforzar la autoestima, reforzar las actividades placenteras, mantener el bienestar del paciente, mantener la capacidad de comunicación del paciente, mantener la capacidad de realizar tareas sencillas de la vida cotidiana.

Los tratamientos no farmacológicos son, neurorehabilitación, terapia ocupacional, terapia física, estimulación neurocognitiva, y terapia foniátrica.

En cuanto a la aplicación de tratamientos farmacológicos han de tenerse en cuenta algunos aspectos, como ser la edad del paciente ya que los tratamientos de los trastornos conductuales difieren en cuanto a su prescripción entre los adultos jóvenes y los de mayor edad, ya que éstos presentan una serie de cambios fisiológicos que modifican las respuestas a los fármacos. Han de tenerse presentes los efectos sobre la función cardíaca, sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), la función renal, y hepática, y los cambios farmacocinéticos y farmadinámicos (X3).

Los trastornos depresivos están incluidos dentro de los trastornos afectivos que pueden presentar los pacientes con enfermedad de Parkinson. Se deben, en parte, a una alteración entre los sistemas dopaminérgicos prefrontales y límbicos y que afectan a los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico que conectan los ganglios de la base con el sistema límbico.

Los trastornos de depresión son los más frecuentes, dentro de la enfermedad de Parkinson, con una prevalencia de alrededor del 40 % (1). Está demostrado que la depresión mayor es un factor de riesgo para una progresión acelerada de la enfermedad de Parkinson (4).

Los pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia presentan una mayor prevalencia de depresión que los portadores de enfermedad de Alzheimer (5), por lo que la aparición de demencia en el Parkinson constituye un factor de riesgo adicional para el desarrollo de depresión. El comienzo temprano de la enfermedad de Parkinson, sexo femenino, prominencia de signos de lateralización derecha, son factores de riesgo de mayor incidencia para presentar depresión asociada a enfermedad de Parkinson, junto con bradicinesia, y dificultades en la marcha (X1), también una duración prolongada de la enfermedad de base (EP) es un factor de riesgo en la aparición de depresión. Son conocidos los cambios bruscos y las fluctuaciones en el estado de ánimo relacionados con la actividad motora, observándose una mejoría en el ánimo en los periodos *off* a diferencia de los periodos *on* de la patología (X2).

Estos síntomas de depresión suelen enmascararse por la superposición de síntomas de déficit cognitivo, en etapas más avanzadas de la demencia. En un porcentaje elevado 30%, los trastornos depresivos aparecen mucho antes que los síntomas motores propios de la enfermedad de Parkinson, como estableciendo una condición premórbida y pueden acompañar a lo largo de toda la enfermedad.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson, y que no presentan un cuadro de depresión pueden presentar alteraciones en el sueño, una disminución de cierta capacidad de autorregularse, con cierta pérdida de independencia, alteraciones en el tono de la voz, lo que puede llevar al profesional médico a confundir con un cuadro de depresión. Los médicos pueden confundir bradiquinesia, retardo psicomotor, hipomimia, apatía con depresión pudiendo el paciente, igualmente, presentar un trastorno afectivo de depresión.

El comienzo temprano de la enfermedad de Parkinson constituye un factor de riesgo para la aparición de depresión, al igual que la duración prolongada de la enfermedad de base (EP).

De lo anterior, surge que el correcto diagnóstico de depresión dentro de una enfermedad de Parkinson puede ser dificultoso o no reconocido y, por ende, puede llevar a un pronóstico más desfavorable en la evolución con el consiguiente deterioro neurocognitivo y funcional progresivo para el paciente.

Tratamiento de la depresión en pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson

Es sabido que con el progreso a través del tiempo de la enfermedad de Parkinson, la probabilidad de la aparición de un cuadro de demencia se incrementa en un 20 % y llegando al 40 % en personas mayores a 70 años (3), con la consiguiente complicación de la propia enfermedad (2). La aparición de demencia en un paciente con enfermedad de Parkinson

aumenta la posibilidad de presentar un trastorno de depresión, como así también la depresión en un paciente con enfermedad de Parkinson incrementa la aparición de un cuadro de demencia.

La primera medida es revisar la medicación anti parkinsoniana para su optimización, ya que una insuficiente medicación puede llevar al paciente a presentar cierta incapacidad psicomotora, produciendo un desánimo. También un exceso o una alteración en los tiempos de la administración de la medicación anti parkinsoniana puede producir psicosis, agitación, alteraciones del sueño, alucinaciones.

Los psicofármacos antidepresivos suelen ser efectivos para el tratamiento de la depresión en un cuadro de demencia por enfermedad de Parkinson.

Se pueden administrar antidepresivos tricíclicos (TCA) con actividad antidepresiva probada, pero han de tomarse precauciones por los efectos anticolinérgicos que estos presentan, pudiendo incrementar fallas en la memoria, delirios, estados confucionales, *delirium*, además de otros problemas de índole no neuropsiquiátrico como glaucoma, retención urinaria, constipación.

Los ISRS se han mostrado efectivos en el tratamiento de la depresión en la enfermedad de Parkinson con la ventaja de presentar menores efectos adversos que los TCA.

No existe a la fecha un criterio único sobre cuál de los diferentes ISRS es más efectivo y seguro en el manejo de la depresión dentro de un paciente con enfermedad de Parkinson y demencia. Es importante en esta cuestión evaluar el conjunto de medicamentos que está recibiendo el paciente y por ende, sus interacciones farmacológicas. En este sentido, tratándose generalmente de paciente con enfermedad de Parkinson de edad avanzada, una buena elección de antidepresivo ISRS podría ser el Escitalopram, por su baja interacción farmacológica, siendo la paroxetina el ISRS que presenta mayor interacción farmacológica y la fluoxetina la vida media más larga. La sertralina es el ISRS más estudiado en depresión y enfermedad de Parkinson, con y sin demencia, ya que presenta una vida media más corta que los demás ISRS, además de atribuírsele una especial afinidad por el sitio de captura de la dopamina, al inhibir al transportador de dopamina (DAT) (9) y por estas razones lo torna un fármaco con menor incidencia en poder provocar desórdenes del movimiento y otros síntomas extrapiramidales. Igualmente, existen pocas evidencias para soportar esta indicación ya que se han reportado casos de parkinsonismo inducidos por sertralina (8).

La venlafaxina y también la desvenlafaxina (ATD - DUALES) inhibores de la recaptura de serotonina y noradrenalina, se han administrado en las depresiones de pacientes con Parkinson con buenos resultados, tomando las precauciones en relación a la posibilidad de que puedan aumentar la presión arterial, tanto sistólica como la diastólica, pero faltan estudios.

Estos dos últimos grupos de antidepresivos, los ISRS y los duales, si bien son fármacos más utilizados en la depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson, por la menor probabilidad de presentar efectos adversos, hay que tener presente la posibilidad de que puedan incrementar los síntomas de extrapiramidales (SEP) aunque son infrecuentes, siendo la acatisia el más frecuente, seguidos de distonía, parkinsonismo, disquinesias tardías. En un porcentaje del 50 % de los casos, estos pacientes recibían medicación asociada capaz de producir síntomas extrapiramidales (8). En pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con ISRS se han descripto en algunos casos agravamiento de los síntomas extrapiramidales. Los síntomas extrapiramidales producidos por estos dos grupos de fármacos ATD, probablemente estén ligados a la acción agonista serotoninérgica inhibidora que presentan sobre la vía dopaminérgica (6).

Así y todo no debe descartarse el uso de estos fármacos en el tratamiento de la depresión en los cuadros de demencia asociada a enfermedad de Parkinson, sobre todo, en cuadros donde la demencia sea leve o moderado. Teniendo en cuenta lo establecido anteriormente en cuanto a un pronóstico más negativo, cuando se asocia depresión a demencia en enfermedad de Parkinson.

Fármacos antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

De este grupo la selegilina es actualmente el más utilizado, es una molécula inhibidora irreversible, y selectiva de la MAO-B aumentando la transmisión dopaminérgica a nivel central. Está indicado en la enfermedad de Parkinson no tanto para los cuadros de depresión si no para el tratamiento de la EP, como monoterapia en estadios iniciales de la enfermedad o asociado a levodopa. En este último caso se ha de reducir en un 30% la dosis de levodopa. La dosis es de 10 mg/día, en una toma matinal, y existe una forma de administrar selegilina transdérmica evitando la absorción gastrointestinal y el primer paso metabólico, debe recordarse que en general, se trata de pacientes añosos y polimedicados con el consiguiente riesgo de interacciones farmacológicas. La selegilina en la dosis prescripta (10mg/día) para enfermedad de Parkinson no ha mostrado efectividad en el tratamiento de la depresión asociada a dicha enfermedad, sin embargo, puede mejor la timia por el efecto aumentador de la dopamina central mejorando los síntomas propios de la enfermedad, dándole al paciente una mejoría en su rendimiento.

Debe tenerse mucho cuidado en asociar la selegilina con otros antidepresivos, ISRS, duales, TCA, otros IMAO, también con drogas simpaticomiméticos (descongestivos nasales, hipertensores, psicoestimulantes, y depresores del SNC). Si bien la selegilina es un inhibidor de la MAO-B siendo menos probable la presentación del síndrome serotoninérgico ya que esto puede ocurrir con IMAO-A, igualmente no está recomendada su asociación con otros fármacos antidepresivos. En caso de que el paciente con un cuadro de

demencia asociado a EP que presente depresión y esté tratado con selegilina, no mejore habrá que evaluar hacer un cambio en la medicación para la propia EP, con el consiguiente cambio de la selegilina por algún otro fármaco antidepresivo. La trazodona, que bloquea los receptores de serotonina 5HT 2A, y que también inhibe la recaptura de serotonina, bloquea los receptores α–adrenérgicos, e histaminérgicos. Es también un antidepresivo que se puede utilizar en el tratamiento de la depresión en las demencias por enfermedad de Parkinson, ya que presenta un buen perfil sedativo e hipnótico, hay reportes de su uso en ancianos con agitación, en pacientes con enfermedad de Alzheimer, y en pacientes con demencias fronto- temporales (7). Debe evitarse la asociación con IMAO, pudiéndose asociar a otros ATD como complemento y potenciar la eficacia terapéutica de los ISRS. La dosis media es de 70 mg/día y en algunos pacientes con síntomas psicóticos leves la administración de trazodona, por su efecto sedativo e hipnótico, puede evitar la asociación con fármacos antipsicóticos con el posible agravamiento de síntomas extrapiramidales por su administración en pacientes con enfermedad de Parkinson.

La terapia electroconvulsiva (TEC) se reserva como una indicación posible en las depresiones de pacientes con demencia en EP, sobre todo si se asocian síntomas psicóticos, y no han respondido a la medicación psicofarmacológica o existe alguna contraindicación para su administración. Hay que tener presente que si bien la TEC es efectiva en el manejo de pacientes con depresión y / o psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson, pudiendo mejorar los síntomas propios de la EP, la TEC puede aumentar el déficit neurocognitivo por varias semanas, situación que hay que evaluar tratándose de pacientes con un cuadro de demencia asociada a su enfermedad de base (EP) (7).

El pramipexol por su acción antagonista 5HT2A, por estimulación directa del receptores postsinápticos de dopamina y por los receptores D2 presenta actividad antiparkinsoniana. Existen trabajos que muestran que su acción antidepresiva es potenciadora de la medicación ATD sin agravamiento de la sintomatología extrapiramidal. De todas maneras, aún faltan estudios que demuestren su efecto potenciador en los tratamientos de las depresiones, como así también su eficacia en pacientes con depresión y demencia en enfermedad de Parkinson.

Síntomas psicóticos en pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson

Los síntomas psicóticos se pueden presentar a lo largo de la enfermedad de Parkinson, siendo más frecuentes en estadíos más avanzados de la enfermedad, y se relacionan con el deterioro neurocognitivo propio de la enfermedad de Parkinson. Las alucinaciones, sobre todo las visuales, de personas, animales, son las más comunes, pudiéndose registrar hasta en un 44 % (10). A medida que el deterioro neurocognitivo progresa y se hace más evidente, en estadios más avanzados de la EP, y de la demencia, surgen además alucinaciones asociadas a ideación delirantes, con mayor pérdida de la autoconciencia (10). Estos cambios en la clínica de la demencia en la enfermedad de Parkinson donde se manifiestan síntomas psicóticos se puede deber en parte al resultado de la medicación antiparkinsoniana, dopaminomimética, y anticolinesterásicos, asociados entre ellas o no. En estos casos a veces con la reducción o cambio de la dosis los síntomas psicóticos mejoran, evitándose dar medicación específica (antipsicóticos). En los estadios avanzados de la demencia por enfermedad de Parkinson se producen cambios en las vías dopaminérgicas meso-límbicas y meso-corticales, produciendo síntomas psicóticos con el agravamiento del deterioro neurocognitivo.

Otras manifestaciones de síntomas psicóticos en estos pacientes pueden incluir, confusión, conductas inapropiadas, otros desórdenes del pensamiento, como ser ideación de tipo paranoide. En la mayoría de los casos estos síntomas psicóticos pueden presentar fluctuaciones durante el día empeorando hacia la noche, siendo el insomnio un síntoma asociado algo frecuente. Hay que tener presente que aspectos clínicos generales, como ser alteraciones hidroelectrolíticas, infecciones sobre todo respiratorias o urológicas, alteraciones sensoriales, como ser la pérdida o disminución de la audición y / o de la visión, alteraciones en el entorno, cambio de hábitat y / o cuidadores, pueden precipitar o exacerbar los síntomas psicóticos (14).

Muchos cuadros donde aparecen síntomas psicóticos anticipan el inicio de un cuadro de demencia asociado a la propia enfermedad o en su defecto la predisponen, estableciendo un pronóstico más desfavorable y una sobrevida de no más de 2 años (11).

Tratamiento de síntomas psicóticos en pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson

Tal vez como primera medida en el tratamiento de los síntomas psicóticos de estos pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson, antes que establecer medicación antipsicótica, por más que se trate de antipsicóticos de segunda generación (atípicos), es poder reducir cierta medicación para la enfermedad de Parkinson, como ser medicación anticolinérgica, luego amantadita, selegilina, agonistas dopaminérgicos y L-Dopa, medicación de antidepresivos tricíclicos, o IMAO. En cuanto a este criterio, sabemos de un cierto límite en la reducción por la posible reaparición de síntomas motores, aunque a veces pacientes y familiares prefieren y toleran alguna sintomatología de la EP, como cierta rigidez a la presencia de síntomas psicóticos (12). Esta reducción ha de hacerse gradualmente por el peligro de cierta irreversibilidad en la reaparición de disfunción motora, pudiendo llevar al paciente a una situación de mayor deterioro motor, hasta poder producir una total inmovilidad (12). De no ser posible el manejo de los síntomas psicóticos con estas medidas, ha de establecerse una medicación con

antipsicóticos atípicos, ya que los antipsicóticos típicos pueden exacerbar los síntomas parkinsonianos. El establecimiento de la medicación antipsicótica para el manejo de los cuadros de psicosis de estos pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson, debe establecerse con un criterio médico cuando se hace difícil el manejo, cuando se han agotado otras medidas terapéuticas tendientes a revertir el cuadro, cuando el paciente se torna inmanejable y / o peligroso para si o para terceros (15). A pesar de ciertos efectos adversos y de contraindicaciones, como ser el posible alargamiento del intervalo QTc, la posibilidad de poder producir un cuadro de ACV sobre todo en pacientes con demencia (13) (14), y el síndrome metabólico, son medicamentos bien tolerados, y efectivos en la resolución de cuadros psicóticos en pacientes con enfermedad de Parkinson asociados o no con demencias.

De estos antipsicóticos los más estudiados son la quetiapina y la clozapina, ya que hay evidencias de la menor probabilidad de exacerbar los síntomas de la EP, y han mostrado producir menor incidencia que la risperidona, la olanzapina, por su menor afinidad en la unión al receptor D2.

La clozapina tiene el inconveniente de poder producir neutropenia - agranulocitosis -, por eso debe ser administrado bajo farmacovigilancia, además de poder producir un síndrome metabólico, muerte súbita, miocarditis y de la posibilidad de producir ACV y muerte en pacientes añosos y con demencia, pero sus efectos sobre la propia enfermedad de Parkinson son benéficos permitiendo en algunos casos poder reducir la dosis de agentes farmacológicos antiparkinsoniana. Se la prescribe en dosis bajas desde 6,25 mg a día 12,5 mg /día, preferentemente en una única dosis nocturna, y se puede ir incrementando la dosis, de acuerdo a la necesidades del paciente para poder controlar los síntomas .Es la droga más estudiada en psicosis y enfermedad de Parkinson, y se ha demostrado su eficacia, no así su seguridad (16). El uso de clozapina queda reservado en caso de que no haya respuesta terapéutica a la quetiapina, o en caso de que ésta produzca síntomas extrapiramidales.

Por su baja incidencia en la producción de síntomas extrapiramidales es el anti psicótico de 1ra elección en estos cuadros entre enfermedad de Parkinson y demencia asociados a la presencia de síntomas psicóticos, leves o moderados. Los efectos sedativos, la baja incidencia de efectos adversos, la regulación del sueño, y la baja capacidad de producir trastornos cognitivos, la convierten en una droga efectiva, y segura, frente a la clozapina y más lejos aún de los demás antipsicóticos. Hay reportes de que la quetiapina puede producir alteraciones tiroideas, con niveles más bajos de la T4 libre, con baja incidencia en manifestaciones clínicas, pero debe prestarse cierta atención en los pacientes de edad avanzada en que se pueden presentar con mayor asiduidad los trastornos tiroideos. La dosis inicial suele ser de 12,5 mg / 24 hs en dosis única por la noche y se puede ir incrementando hasta un máximo de 300 mg / día en 2 o 3 tomas diarias dependiendo de la sintomatología del paciente. Hay aún poca experiencia con la ziprazidona, un antagonista débil del receptor D2, monitoreando la función cardíaca y evaluando el intervalo QTc, ya que este fármaco lo puede alargar, el aripiprazol un agonista parcial en relación al mismo receptor, pero ambos han mostrado cierta seguridad en su administración en estos pacientes.

Estos fármacos antipsicóticos han de prescribirse en bajas dosis e ir aumentando, si es necesario de a poco ajustar la dosis entre 5 y 7 días (14), en geriatría, se ha de comenzar con bajas dosis y aumentar muy de a poco, y una vez resuelto el cuadro asociado de psicosis, debe retirarse muy gradualmente por la posibilidad de la reaparición de dicho estado, y por la posibilidad de que el retiro abrupto no sólo permita la reaparición, sino también un cuadro psicótico más exacerbado y más refractario al tratamiento farmacológico (12).

Hay trabajos donde la administración de fármacos anticolinesterásicos puede mejorar los síntomas psicóticos sin exacerbar los síntomas motores, y sin la necesidad de administrar antipsicóticos, o si es necesario su administración, se puedan prescribir en menor dosis (15). Estos fármacos, los anticolinesterásicos han mostrado efectos favorables sobre algunas alteraciones neurocognitivas, trastornos conductuales (ej.: apatía, ansiedad, alucinaciones, delirios), síntomas neuropsiquiátricos (X4). Actualmente, hay disponibles tres inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento de la demencia en la enfermedad de Parkinson, y que son el donepecilo, la rivastigmina y la galantamina. Su eficacia a dosis equivalentes es similar y las tres aumentan la disponibilidad de acetilcolina en el cerebro. Estos fármacos han de ser prescriptos comenzando con dosis bajas e ir incrementando de a poco, y con cierto resguardo ya que pueden exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales, en enfermos con EPOC, y pacientes con antecedentes de asma, ulcera duodenal o gástrica, en pacientes con alteraciones en la conducción cardíaca, pudiendo llevar al paciente a presentar bradicardias sintomáticas y cuadros sincopales (X5).

Delirium en pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson

Los cuadros de *delirium* pueden ser clasificados como: *delirium* por condición médica general, inducido por sustancias, o debido a múltiples etiologías. Se caracteriza, básicamente, por la disminución del campo y alteración de la conciencia y de la cognición, está diferenciado en el DSM-IV- TR por sus diferentes etiologías.

Es un cuadro de confusión mental de tipo agudo, debido a alguna alteración, metabólica, y/o tóxica, siendo de tipo reversible. No está visto cómo un trastorno o enfermedad mental si no como un síndrome debido a varias causas, y que concuerdan en una sintomatología común. Es un estado mental que se caracteriza por una disminución en la claridad de la conciencia, sobre todo referido al entorno, con manifestaciones de alteraciones cognitivas, de aparición aguda y con fluctuaciones en sus manifestaciones sintomáticas, y de

rápida resolución. Este cuadro puede presentarse con pródromos como ser, alteraciones del sueño, fatiga, fluctuaciones en el humor, inquietud y ansiedad.
En cuanto a las causas debidas a condición médica general, en estos pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson las causas metabólicas, y endocrinas, pueden ser las más probables. Hipoglucemia, alteraciones hidro-electrolíticas, deficiencia de vitaminas, hipo o hipertiroidismo, alteraciones de la glándula pituitaria, páncreas y paratohormona son las más frecuentes, teniendo en cuenta que se trata en general de pacientes de edad avanzada.
En relación al *delirium* inducido por medicación o sustancias, cabe recordar una lista muy extensa de medicamentos que lo pueden producir: levodopa, analgésicos no esteroides, antidepresivos, digitálicos, anti arrítmicos, anticonvulsivantes, corticoides, litio, benzodiacepinas, broncodilatadores, e hipnóticos. Es muy importante en estos pacientes evaluar las interacciones farmacológicas, la polifarmacia, y no sólo el resultado de un fármaco como el factor determinante de la presencia de un cuadro *delirium*.
Una vez identificadas las causas y habiendo podido solucionarlas, suele resolverse en el término de 3 a 7 días, pero en algunos pacientes puede tardar más tiempo tomando varias semanas en desaparecer. Existen poblaciones especiales en donde el cuadro de *delirium* es más frecuente, como ser edad avanzada, alteraciones sensoriales (disminución en la visión y/o audición), malnutrición, dependencia alcohólica, deprivación del sueño, episodios previos de *delirium*. Los pacientes que presentan una enfermedad de Parkinson a la que se le asocia una demencia, y que suelen ser de edad avanzada, constituyen una población susceptible de presentar un *delirium*, debiendo tener presente la posible polifarmacia, con sus diferentes interacciones farmacológicas a la que están sometidos.
El retiro brusco de cierta medicación como ser BDZ, o la disminución significativa del consumo de alcohol son otras posibles causas de estos cuadros.
En el *delirium*, debido a diferentes y múltiples etiologías, pueden haber diferentes causas, y un ejemplo puede ser: la encefalopatía hepática.
En cuanto al diagnóstico diferencial, debe tenerse en cuenta que los síntomas no formen parte del propio cuadro de la demencia. La diferencia es que en esta última la sintomatología es más estable y duradera a lo largo del tiempo, en cambio en el cuadro de *delirium* los síntomas son más fluctuantes, hay menor alerta aunque se pueden intercalar momentos de lucidez y más desorientación temporo- espacial, comparados con las demencias en estadios leves y moderados La posibilidad de que los síntomas reviertan es una característica de los cuadros de *delirium*, así como su aparición súbita. Sin embargo, alrededor de un 30% de éstos presentan en algún momento un *delirium*, ya que pueden presentarse simultáneamente, siendo las demencias un factor de riesgo para presentar *delirium* (17). En estadios muy avanzados de la enfermedad de Parkinson con asociación de un cuadro de demencia moderado a profundo, la presencia de un cuadro de *delirium* puede llegar hasta el 85% y puede estar anticipando un desenlace final, a menos que el cuadro mejore (19).

Tratamiento del *delirium* en pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson

Una vez establecido el diagnóstico es importante evaluar las posibles causas, en general los pacientes de tipo añoso, suelen estar poli medicados, y pueden presentar alguna causa médica concomitante, que ha de permitir tomar las primeras medidas terapéuticas, ya sea disminuyendo la dosis de algún/os fármaco/s, y /o revertir, si es posible, la causa médica.
Ya que este cuadro es de cierta urgencia médica, y en muchos casos puede tardar varios días en resolverse, las conductas médicas a tomar deben contemplar proteger al paciente, pues éste puede atentar contra sí mismo, o contra terceros, presentar agitación psicomotriz, conductas y síntomas psicóticos. También han de tomarse todos los recaudos para minimizar los afectos ambientales que puedan afectar al paciente, y contemplar la posibilidad, si es necesario, de internarlo en un establecimiento adecuado hasta que se haya recuperado totalmente.
Muchas veces a pesar de estas medidas citadas anteriormente, y ante el cuadro de *delirium* que no ha retrocedido, debe establecerse el tratamiento farmacológico adecuado, siendo este los antipsicóticos de segunda generación, sobre todo por tratarse de pacientes con enfermedad de Parkinson. La quetiapina y clozapina son las drogas antipsicóticas atípicas que están indicadas en estos pacientes, pudiéndose reforzar con la asociación de lorazepam.
Es conveniente evaluar previamente el intervalo QTc para evitar arritmias asociadas a la medicacion. Aún faltan estudios que avalen su eficacia de la administración de la clozapina y de la quetiapina en cuadros de *delirium*, ya que es el haloperidol, la droga de mayor uso en estos cuadros, con probada eficacia, está contraindicada en pacientes con enfermedad de Parkinson. Por otro lado, la olanzapina y la risperidona se han utilizado en cuadros de *delirium*, pero su uso no está indicado en pacientes con enfermedad de Parkinson, pues pueden inducir empeoramiento en la sintomatología de esta enfermedad. Una vez resuelto el cuadro de *delirium* la medicación debe ser reducida gradualmente, a fin de que no reaparezca (18).
El uso de benzodiacepinas solas está contraindicado ya que pueden agravar el cuadro de *delirium*, pero su prescripción está indicada asociada a antipsicóticos, ya que potencia el efecto sedativo de estas últimas (19).

Ansiedad y alteraciones en el sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia

La ansiedad con o sin agitación es muy común en pacientes que presentan un cuadro de demencia, y se suele asociar a

la presencia de alteraciones en el sueño, con lo que torna difícil el manejo de estos pacientes. Dentro de la enfermedad de Parkinson la ansiedad es también muy frecuente, aunque no se le presta la debida atención como con la depresión. Dentro de los diferentes trastornos de ansiedad, se pueden observar, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad generalizada, fobia social, inclusive se pueden observar trastornos de ansiedad que no presenten un criterio diagnóstico específico para trastorno de ansiedad dentro del DSM IV (22). Los estados de ansiedad pueden estar ligados a los estados *OFF*, con exacerbación de los cuadros inmovilidad de los pacientes, o por las fluctuaciones en los niveles de levodopa circulante.

Si la ansiedad se presenta sola, sin agitación, se puede resolver primero con contención verbal, pero si no se resuelve se puede administrar una benzodiacepina en bajas dosis, preferentemente Lorazepam, por su menor metabolismo hepático, utiliza un solo paso metabólico, de conjugación con ácido glucorónico, no dando metabolitos activos, por su efecto hipnótico (20). Si el cuadro de ansiedad no se resuelve con BDZ, o se presenta con agitación, se puede asociar a bajas dosis de antipsicótico atípicos como quetiapina, siendo esta de 1ra elección, ya que presenta bajo riesgo de inducir exacerbación de los síntomas parkinsonianos, sobre todo motores, tiene un efecto sedativo, hipnótico y no afecta la cognición, a diferencia de las BDZ que pueden agravar los síntomas de deterioro cognitivo. El empleo de ISRS puede ser una alternativa válida en el tratamiento de los diferentes trastornos de ansiedad, asociado o no a depresión, pudiéndose prescribir solos o asociados a BDZ. De darse ISRS, ha de ser al principio en bajas dosis por la posibilidad de que estos antidepresivos al principio puedan exacerbar los síntomas de ansiedad (22). La pregabalina y el gabapentin, han sido utilizados en trastornos de ansiedad con buenos resultados, pero su utilización en pacientes con enfermedad de Parkinson aún no ha sido examinada en estudios que puedan avalar su prescripción (28).

En cuanto a los trastornos del sueño, que pueden ser primarios o secundarios y variados, insomnio, hipersomnia, parasomnia, la más frecuente es el insomnio, que puede deberse a varias causas. La medicación antiparkinsoniana, un ambiente no adecuado, la presencia de ansiedad, *delirium*, agitación, sintomatología psicótica, dolor, alteraciones en la frecuencia de la micción nocturna, como ser un adenoma de próstata, alguna enfermedad asociada, y la presencia de antecedentes de insomnio.

El insomnio debe manejarse de acuerdo al cuadro que subyace como causante de tal, si hay ansiedad, se puede indicar BDZ, Lorazepam preferentemente, como se indicó con anterioridad, a la cual se le puede asociar o no un antipsicótico de 2da generación que en estos pacientes debe estar limitado a la quetiapina, que presenta un efecto sedativo e hipnótico. Ante la presencia de insomnio en un paciente con enfermedad de Parkinson y demencia con un cuadro de *delirium* y /o síntomas psicóticos, o agitación, los antipsicóticos atípicos son de primera elección, en particular la quetiapina. Se pueden utilizar antidepresivos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, asociados o no con depresión en pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson. Los ISRS están indicados en los trastornos de ansiedad, debiéndose tener cuidado al comienzo de una posible exacerbación de la ansiedad, de ahí la necesidad de empezar con dosis bajas de estos fármacos y la posibilidad de asociarlos al principio con benzodiacepinas. La utilización de trazodona es útil en los casos de ansiedad e insomnio.

También hay que revisar la medicación antiparkinsoniana que el paciente está recibiendo y ver si se puede reducir y prescribir lejos de la noche, antes de agregar alguna medicación para resolver el insomnio (21). Habrá igual que evaluar otras causas posibles médicas y no médicas que puedan producir el insomnio, y tratar de corregirlas antes de dar más medicación, recordando que estos pacientes suelen estar polimedicados, con las consiguientes interacciones farmacológicas y sus efectos posibles.

Cuadros de manía / hipomanía

La prevalencia de manía o hipomanía en pacientes con enfermedad de Parkinson no ha sido establecida y aún más en pacientes con demencia en enfermedad de Parkinson. Sin embargo, se pueden observar cuadros de manía / hipomanía dentro del contexto del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, inducidos por levodopa o fármacos agonistas dopaminérgicos. Hay reportes de manía / hipomanía por levodopa y / u otros fármacos agonistas dopaminérgicos. También pueden aparecer en pacientes con historia previa de trastorno bipolar, o por inducción de fármacos antidepresivos, si el paciente presentaba un cuadro de depresión asociado a su patología de base, enfermedad de Parkinson y demencia, muchas veces asociados a fármacos anti parkinsonianos, aún en pacientes con historia de depresión unipolar (24). Dichos cuadros de manía / hipomanía pueden caracterizarse por actividad aumentada, ideas de grandiosidad, irritabilidad, híper sexualidad, juego compulsivo, compras compulsivas, hiperorexia, estas cuatro últimas en pacientes con menor deterioro cognitivo.

El tratamiento reviste la posibilidad de retirar la medicación antidepresiva si el paciente la está recibiendo, de revisar los fármacos para la enfermedad de Parkinson, y de prescribir antipsicóticos de segunda generación si a pesar de haber procedido al retiro del ATD, y de modificar la medicación para el Parkinson, el cuadro de manía / hipomanía continua, o si el paciente reviste cierta peligrosidad para sí o para terceros. Los antipsicóticos a prescribir son en 1ra opción: quetiapina, y en 2da opción: clozapina, empezando con dosis bajas, e incrementando gradualmente hasta el control de los síntomas o la aparición de efectos adversos importantes o graves. Si existen antecedentes de trastorno bipolar se puede establecer un tratamiento con estabilizadores del ánimo, sobre todo

si los síntomas de manía / hipomanía se presentan con una falla en el control de los impulsos. Litio, valproato, son los más citados, pero faltan estudios en esta población de pacientes y hay que tener en cuenta que pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, y con el litio pueden aumentar los trastornos neurocognitivos, el temblor y la aparición de hipotiroidismo secundario a su administración (23) (24).

Apatía

Al menos un 25% de los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan apatía, que se manifiesta por indiferencia afectiva, falta de motivación, de iniciativa. En muchas ocasiones la apatía no le causa preocupación al paciente, pero suele preocupar a los cuidadores y familiares, que lo pueden confundir con depresión, pudiendo o no coexistir entre ambas.

Es un cambio en la conducta muy frecuente en las demencias corticales, subcortical, como las demencias por enfermedad de Parkinson, y la enfermedad cerebrovascular.

La apatía es también un síntoma que se observa en estos pacientes con demencia, delirium y desmoralización (25).

Debe poder ser diferenciada de otros cuadros neurológicos, que pueden confundir el cuadro, como aquinesia, hipotonía, bradiquinesia, disfunción cognitiva, hipomimia, y también diferenciarse de depresión para poder ser correctamente tratada.

Los antidepresivos ISRS, muy prescriptos en depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson, pueden causar apatía, aunque esto no se ha podido demostrar particularmente en estos pacientes con EP (24).

El tratamiento de la apatía en los pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson puede mejorar con inhibidores de la acetilcolinesterasa, y también pueden mejorar algunos de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Fármacos como los agonistas dopaminérgicos, amantadita, cabergolina, levodopa, ropinirol, pramipexol, selegilina, pueden mejorar la apatía, sobre todo cuando la disfunción cognitiva es leve, debiéndose tener presente que estos fármacos pueden producir conductas o actividad motora aberrante o improductiva (X6).

Manifestaciones cognitivas en pacientes con enfermedad de Parkinson

Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan con alta frecuencia algún compromiso cognitivo que puede ir desde una leve disfunción ejecutiva hasta un cuadro de demencia, siendo esta última en un porcentaje que va desde el 25 al 40 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Se trata más de una demencia de tipo subcortical, la que se asocia a los trastornos del movimiento, con características de disfunción ejecutiva que se manifiesta por déficit en la capacidad de procesar nueva información, y anticipar, planear, iniciar, mantener y cambiar conductas, y estrategias cognitivas. Se ven afectadas en algún grado habilidades viso espaciales, velocidad de procesamiento de la información, la capacidad atencional, la evocación, la fluencia verbal, el planeamiento espacial, y cierto empobrecimiento en la capacidad de armar pensamientos.

La asociación con depresión, con disfunción motora importante y antecedentes familiares de demencia, influyen mucho en el establecimiento de un trastorno cognitivo dentro de la enfermedad de Parkinson (27). Los trastornos cognitivos están ligados no sólo a una pérdida de dopamina, sino también a una disminución de la acetilcolina en el procencéfalo (27).

En comparación con otras demencias de tipo cortical como la enfermedad de Alzheimer, la apraxia, agnosia, afasia, memoria de reconocimiento pueden estar conservadas, así y todo, igualmente se pueden presentar resultando difícil poder distinguirla de la enfermedad de Alzheimer (26).

El tratamiento de los trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad de Parkinson se ve beneficiado con fármacos anticolinesterásicos, memantina, agonistas N-metil- D-aspartato (NMDA), éstos no sólo mejoran los síntomas cognitivos si no también pueden mejorar algunos síntomas de la propia enfermedad al igual que algunos síntomas neuropsiquiátricos asociados, como alteraciones en la conducta, síntomas psicóticos, apatía.

Interacciones farmacológicas en pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson

Dado que en general se trata de pacientes con edad avanzada, por arriba de los 60 años, y la asociación de enfermedad de Parkinson, y demencia, junto con la posibilidad de que estos pacientes presenten manifestaciones conductuales por ambos trastornos, es muy probable la necesidad de indicar varios fármacos (polifarmacia) para el tratamiento de estos pacientes, con las consiguientes interacciones farmacológicas. De ahí que vamos a proceder a un determinado orden, priorizando la medicación de base, los antiparkinsonianos y los fármacos para el cuadro de demencia, y la asociación entre estos y entre estos con otros fármacos para los cuadros de trastornos conductuales.

A) Interacciones farmacológicas entre agonistas dopaminérgicos, levodopa, y fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa

Amantadina: puede incrementar los efectos secundarios de los anticolinérgicos, y de la levodopa. Interacciones con IMAO (fenelzina), antiarrítmicos, diuréticos (triamtereno, y tiazidas), y antihistamínicos (dexclorfeniramina) (29), (30). Se desaconseja su asociación con memantina (35).

Levodopa: Los antidepresivos tricíclicos reducen la absorción gástrica de levodopa (32), y pueden producir hipotensión arterial. Asociada a IMAO-B (selegilina) puede provocar ortostatismo, con los demás IMAO debe vigilarse la presión arterial, por el riesgo de aumento de la presión arterial. Los anticolinérgicos asociados a levodopa pueden disminuir la absorción de esta última y aumentar el temblor. Debe recordarse el riesgo relativo implícito de que la levodopa pueda

producir un cuadro de síndrome neuroléptico maligno (31).
La asociación de levodopa con antipsicóticos, de tipo neurolépticos, puede interferir la acción de cada uno sobre el receptor dopaminérgicos, pudiendo determinar un aumento en los síntomas parkinsonianos y en los síntomas psicóticos.

Otros agonistas dopaminérgicos:
Pramipexol: es excretada por vía urinaria sin paso metabólico de ahí que no se conocen interacciones metabólicas con otros fármacos (39).

Selegilina: Si bien es un antidepresivo IMAO-B irreversible, se lo utiliza en enfermedad de Parkinson como un fármaco que aumenta la dopamina central ya que la IMAO-B metaboliza la dopamina en el SNC y tiene escasa actividad antidepresiva. La selegilina es metabolizada por CYP2B6, y en menor medida por CYP3A4 y CYP2A6. Hay indicios de que también inhibe moderadamente al CYP2C19, pero a la fecha no hay reportes de efectos clínicos relevantes (40).

Pergolide: Un alcaloide del ergot, tiene un metabolismo por múltiples mecanismos, tiene más de 10 metabolitos. Pergolide inhibe el CYP3A4, pero no hay reportes de clínicos significativos de la inhibición (46).

Ropirinol: Metabolizado por CYP 1A2 y en menor medida por CYP3A4, debe prestarse atención a los interacciones con el CYP 1A2, los inductores cafeína, griseofulvina o inhibidores, como ciprofloxacina, fluvoxamina (47).

Fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa

Donepezilo: Presenta una unión fuerte a las proteínas, sin producir desplazamientos de otros fármacos unidos a proteínas, como furosemida, digoxina, warfarina. Presenta una inducción de las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 pudiendo aumentar los niveles de carbamazepina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y fenobarbital. La asociación entre donepezilo y fármacos con actividad anticolinérgicas es probablemente contraproducente (33).

Galantamina: Los fármacos inhibidores potentes de las isoenzimas CYP2D6 como la paroxetina, fluoxetina, quinidina, cimetidina (41), aumentan la biodisponibilidad de galantamina. Hasta un 40% los fármacos inhibidores de la CYP3A4 como el ketoconazol y la eritromicina, ritonavir aumentan entre un 12 y un 30 % la biodisponibilidad de la galantamina. En estos casos es esperable un aumento de los efectos secundarios colinérgicos, como náuseas, vómitos, y debe entonces reducirse la dosis de galantamina.

Metrifonato: La administración con bloqueantes β puede provocar una bradicardia grave.

Rivastigmina: La rivastigmina presenta una baja unión a las proteínas plasmáticas, además no se metaboliza en forma significativa por el sistema microsomal hepático P450. En pacientes que tomaban fármacos AINES, benzodiazepinas, bloqueantes, antianginosos, antihistamínicos, antihipertensivos, antieméticos, bloqueantes de los canales de calcio, y estrógenos, no se encontraron incrementos de efectos adversos por la asociación entre galantamina y estos fármacos.
Como inhibidor de colinesterasa, la rivastigmina puede aumentar los efectos de los relajantes musculares durante la anestesia como succinilcolina. También ha de tenerse cuidado con la asociación de fármacos con acción anticolinérgica, por su interferencia (34).

Memantina: La memantina tiene una acción sobre el receptor NMDA por una acción antagonista sobre el receptor.
La memantina se excreta por riñón directamente sin metabolización en un 75-90 % (42).
La memantina presenta muchas interacciones farmacológicas, aumentando los efectos de la levodopa, de los agonistas dopaminérgicos, y anticolinérgicos. También disminuye los efectos de los antipsicóticos, barbitúricos, disminuye la excreción de hidroclorotiazida, y se aconseja no asociarla a amantadita (35).

Antipsicóticos de segunda generación. Son los únicos fármacos recomendados en estos pacientes

Quetiapina: Es metabolizada por isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Fármacos inhibidores de esta isoenzima como ritonavir, indinavir, ketoconazol, eritromicina, fluvoxamina, claritomicina (43), nefazodona aumentan la concentración de quetiapina. Los fármacos inductores de la isoenzima como carbamazepina (44), rifampicina, fenitoína, y tioridazina disminuyen la biodisponibilidad de quetiapina. Se desaconseja su asociación con alcohol y otros fármacos de acción central.

Olanzapina: Es metabolizada por el CYP1A2, los fármacos inductores de esta isoenzima disminuyen su concentración como la carbamazepina, omeprazol, tabaco. Los fármacos inhibidores de la isoenzima CYP1A2, como la cafeína, fluvoxamina, ciprofloxacino, pueden aumentar sus niveles plasmáticos, pudiendo alargar el intervalo QTc, producir efectos adversos anticolinérgicos (36) (45).

Clozapina: Es metabolizada por CYP1A2 y en menor medida por CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, Y CYP2C9. Los ISRS como la fluoxetina por inhibir la isoenzima CYP2D6, CYP2C19, y CYP3A4, pueden aumentar los niveles de clozapina. La paroxetina por inhibición de CYP2D6 puede aumentar hasta un 40 % los niveles plasmáticos de clozapina. La fluvoxamina por inhibición principal de CYP1A2, y en menor medida de las isoenzimas CYP2C19, y CYP3A4 puede aumentar entre 5 veces la biodisponibilidad de clozapina pudiendo producir síntoma extrapiramidales.
No se aconseja la asociación de la carbamazepina por un

posible mecanismo de sinergia en cuanto a la posibilidad de poder producir agranulositosis, así y todo su asociación disminuye la concentración de clozapina en un 50%, al igual que el fenobarbital disminuye en un 30-40 % la concentración de clozapina por inducción de la isoenzima CYP1A2, CYP3A4.
El ciprofloxacino por inhibición del CYP1A2 aumenta los niveles séricos de clozapina. El tabaco, el omeprazol y la rifampicina disminuyen los niveles plasmáticos de clozapina por inducción del CYP1A2. La cafeína aumenta la concentración sérica de clozapina por inhibición del CYP1A2.

Aripiprazol: Este fármaco es metabolizado por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6. Se recomienda bajar la dosis cuando se asocian fármacos inhibidores de ambas isoenzimas y aumentar la dosis en caso de asociar fármacos que induzcan a ambas isoenzimas.

Ziprasidona: un tercio es metabolizada por el CYP3A4, y los dos tercios restantes se metabolizan por medio de la aldehído-oxidasa. La asociación entre ziprasidona y fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 no es aconsejable por que puede aumentar los niveles séricos de la ziprasidona, al igual que asociarla con fármacos (clorpromazina, tioridazina, droperidol, pimozida, quinidina, sotolol) que pueden alargar el intervalo QTc (37).

Fármacos estabilizadores del estado de ánimo

Valproato: El valproato aumenta los niveles séricos de lamotrigina por inhibición de la glucorinización. Aumenta los niveles plasmáticos de lorazepam por inhibición de su metabolismo, también aumenta los niveles en sangre de los antidepresivos, amitriptilina, nortriptilina., la fluoxetina puede aumentar la concentración de valproato. Aumenta hasta un 50 % la concentración de clorpromazina.
El ácido acetilsalicílico y el naproxeno desplazan al valproato de su unión a proteínas plasmáticas.

Lamotrigina: Es un fármaco que se puede asociar a varios antiepilépticos, (felbamato, pregabalina, gabapentina, topiramato, levetiracetam, oxcarbazepina) por su escasa influencia en la cinética de estos fármacos.
La sertralina y el valproato de sodio inhiben el metabolismo de la lamotrigina aumentando sus niveles plasmáticos, y su vida media que llega a 60 horas, con los posibles efectos adversos que esto pueda ocasionar.
La lamotrigina no presenta interacciones con el litio, y también carece de efectos sobre los niveles plasmáticos de la clozapina, risperidona, fluoxetina, trazodona, amitriptilina, bupropión, haloperidol y lorazepam, pero puede aumentar sin significación clínica los niveles séricos de olanzapina.

Litio: El litio no presenta metabolismo, pero dado que los márgenes terapéuticos son estrechos, y están cercanos a los niveles tóxicos, y un elevado número de posibilidades de interacción farmacocinético y farmacodínamico, hay que prestar mucha atención.
Si se va a aplicar TEC (terapia electroconvulsiva) hay que suspender el litio 48 hs antes de aplicar el TEC. Con la asociación de antipsicóticos de primera generación se han descripto neurotoxicidad farmacodinámica. Con los AINES salvo el ácido acetilsalicílico y el sulindaco, los demás modifican la concentración de litio (38).

Antidepresivos

Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS)

Citalopram y escitalopram: ambos son metabolizados vía desmetilación por CYP 2C19, CYP 2D6 y CYP3A4, y son levemente inhibidores de la CYP2D6 por presentar varias vías metabólicas y son inhibidores débiles no presentan en general interacciones con otras drogas, convirtiéndola en fármacos muy seguros.

Fluoxetina: La fluoxetina junto a su metabolito activo norfluoxetina, están metabolizadas por los sistemas enzimáticas hepáticos. Intervienen los CYP2C9, 2C19, 3A4, también ambos son potentes inhibidores de la CYP2D6, e inhibidores moderados ambos de los CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, y 3ª4. Dado sus múltiples vías de metabolización los niveles plasmáticos de fluoxetina no se ven alterados por los diferentes inhibidores del sistema de isoenzimas P450. Ha de tenerse precaución con fármacos que utilizan el CYP2D6 ya que la fluoxetina y su metabolito activo norfluoxetina inhiben potentemente al CYP2D6.

Paroxetina: No presenta metabolitos activos, y se metabolizan vía CYP2D6, y 3A4. La paroxetina es un potente inhibidor del CYP 2D6, y CYP2B6, y leve inhibidor del CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, hay que tener mucho cuidado con otros fármacos que se metabolicen por el CYP2D6 (ej.: quinidina, desipramina).

Sertralina: Sertralina y su metabolito activo desmetilsertralina es metabolizado principalmente por el varias isoenzimas del sistema P450, CYP2D6, 2B6, 2C9, 2C19, y 3A4. La sertralina inhibe principalmente la CYP2D6 de manera dosis dependiente, por debajo de 100mg la inhibición es leve, y por arriba de 150 mg la inhibición es moderada a potente. La sertralina y su metabolito activo son también inhibidores moderados deL CYP 2C9, 2C19, y 3A4. También la sertralina parece ser un potente inhibidor de la glucorinización (UGT1A4), en este caso puede aumentar los niveles de lamotrigina pudiendo llevar a esta droga a niveles tóxicos.

Antidepresivos duales

Venlafaxina: La metabolización por el CYP2D6 de la venlafaxina produce un metabolito activo la o-desmetilvenlafaxina. Los fármacos inhibidores de la CYP2D6 como la quinidi-

na, paroxetina, fluoxetina, bupropión, difenhidramina, pueden aumentar la concentración plasmática de venlafaxina. Como un débil inhibidor de la CYP2D6 la venlafaxina puede aumentar la concentración de imipramina, desipramina, haloperidol, y risperidona.

Otros antidepresivos

Bupropión: primariamente el bupropión es metabolizado principalmente por el CYP 2B6 y en menor medida por el CYP1A2, 2A6, 2C9, 2E1, 3A4 y por glucorinización. El bupropión es un débil inhibidor del CYP 2D6 y puede aumentar la concentración plasmática de venlafaxina, nortriptilina y la paroxetina y sertralina como que inhiben al CYP2B6 pueden interactuar con el bupropión, pero no hay documentación clínica al respecto. La carbamazepina como inductor de varias isoenzimas del sistema P450 la administración conjunta de bupropión y carbamazepina pueden reducir la concentración plasmática de bupropión.

Antidepresivos tricíclitos

Ha de tenerse cuidado con la asociación de los antidepresivos tricíclicos, ya que estos son inhibidores de diferentes isoenzimas del sistema P450. El número de interacciones es extenso y hay numerosos reportes de diferentes interacciones farmacológicas. Dado que estos fármacos han quedado relegados a un segundo plano, ya que no suelen ser drogas de primera elección por sus efectos secundarios y por sus diferentes interacciones farmacológicas no nos vamos a extender en detalle acerca de cada uno de ellos.

Benzodiazepinas

Ampliamente usadas en un sin fin de enfermedades médicas, para simplificar se puede dividir en dos grupos principales:

A) Triazolobenzodiazepina (midazolam, triazolam, alprazolam) su metabolización depende principalmente del CYP 3A4, y ha de tenerse cuidado con los inhibidores o inductores de esta isoenzima.

B) Otras BDZ como diazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam son metabolizadas por CYP1A1, 1A3, 1A9, 2B7, 2B15, y en menor medida por el CYP3A4, siendo por lo tanto, por su amplias vías de metabolización más seguras de poder evitar interacciones farmacológicas con significación clínica.

Referencias bibliográficas

1. Poewe Luginger E. Neurology 52: 82-86, 2001.

1. Torack E.R. y Morris J.C. Arch.Neurol 45: 211-218, 1998.

2. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10 year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. Neurology 54: 1596-1602, 2000.

2. Aarsland D, Anderson K, Larsen JP, et al: The rate of cognitive decline in Parkinson's disease. Arch Neurology 61: 1906-1911, 2004.

3. Kaufman DM. Clinical Neurology for Psychiatrists; chapter 18, Saunders Elsevier, 2007.

4. Poewe W.H. y Wenning G.C. Ann.Neurol. 44 (supp) S-1-S9, 1998.

5. Starskein S.E, Sabe L, y Petracca G. J.Neurol Neurosurgery Psychiatry 61: 381-387, 1996.

6. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ. Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo 48, Editorial Médica Panamericana, 2009.

7. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ. Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, capítulo 44, Editorial Médica Panamericana, 2009.

8. Gerber PE, Lynd LD, Leo RJ. Selective serotonin reuptake inhibitor induced movement disorders. Ann Pharmacotherapy 32(6): 692-8, 1998.

8. Aronson JK. Meyler`s side effects of Psychiatric Drugs, Elsevier, 2009.

9. Stahl SM. Stahl`s Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application, Chapter 12, Cambridge University Press, 2008.

9. Hauser R.A.- y Zesiewicz T.A. Mov.Disord 12: 756-759, 1997.

9. Caley C.F. y Friedman H.F. J.Clin.Psychiat 53: 278-282, 2002.

10. Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA. Demencia, Enfoque Multidisciplinario, Editorial Polemos, 2005.

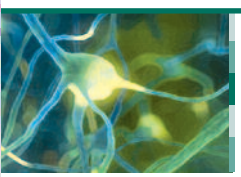
11. Kaufman DM. Clinical Neurology for Psychiatrists; chapter 18, Saunders Elsevier, 2007.

12. Kaufman DM. Clinical Neurology for Psychiatrists; chapter 18, Saunders Elsevier, 2007.

13. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor

Ruiz FJ: Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo 15, Editorial Médica Panamericana, 2009.
14. Rothschild AJ. Antipsychotic Medications, American Psychiatric Publishing, Inc, 2010.
15. Rothschild AJ. Antipsychotic Medications, American Psychiatric Publishing, Inc, 2010.
16. Ferrando SJ, Levenson JL, Owen JA. Clinical manual of Psychopharmacology in the Medical ill, American Psychiatric Publishing, Inc, 2010.
17. First M, Tasman A. Clinical guide to the Diagnosis and treatment of Mental Disorders, Second Edition, Willey-Blackwell, 2010.
18. First M, Tasman A. Clinical guide to the Diagnosis and treatment of Mental Disorders, Second Edition, Willey-Blackwell, 2010.
19. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock`s. Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ninth Edition Vol II, Wolters Kluwer – Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
20. Zieher LM, y colaboradores. Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas 3ra edición, Librería Ursino 2003.
21. Marsh L. Anxiety disorders in Parkinson´s disease, International review of Psychiatry 12: 307-18, 2000.
22. Lyketsos CG, Rabins PV, Lipsey JR, Slavney PR. Psychiatric Aspects of neurologic diseases, Oxford university Press, 2008.
23. Lyketsos CG, Rabins PV, Lipsey JR, Slavney PR. Psychiatric Aspects of neurologic diseases, Oxford university Press, 2008.
24. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock`s Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ninth Edition Vol I, Wolters Kluwer – Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
25. Lyketsos CG, Rabins PV, Lipsey JR, Slavney PR. Psychiatric Aspects of neurologic diseases, Oxford university Press, 2008.
26. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock`s Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ninth Edition Vol I, Wolters Kluwer – Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
27. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock`s Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ninth Edition Vol I, Wolters Kluwer – Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
28. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock`s Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ninth Edition Vol I, Wolters Kluwer – Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
29. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ: Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo33, Editorial Médica Panamericana, 2009.
30. Aronson JK. Meyler`s side effects of Psychiatric Drugs, Elsevier, 2009.
31. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ: Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo33, Editorial Médica Panamericana, 2009.
32. Aronson JK. Meyler`s side effects of Psychiatric Drugs, Elsevier, 2009.
33. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ: Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo18, Editorial Médica Panamericana, 2009.
34. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ: Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo18, Editorial Médica Panamericana, 2009.
35. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ: Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo 40, Editorial Médica Panamericana, 2009.
36. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ: Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo 9, Editorial Médica Panamericana, 2009.
37. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ: Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo 9, Editorial Médica Panamericana, 2009.
38. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ: Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicaciones clínicas, Capítulo 52, Editorial Médica Panamericana, 2009.
39. Wynn GH, Oesterheld JR, Cozza KL, Armstrong SC. Clinical Manual of Drug Interaction, Principles for Medical Practice, American Psychiatric Publishing, Inc, 2009.
40 – 41 - 42 – 43 – 44 - 45 – 46 – 47. Wynn GH, Oesterheld JR, Cozza KL, Armstrong SC. Clinical Manual of Drug Interaction, Principles for Medical Practice, American Psychiatric Publishing, Inc, 2009.
X1. Jankovic J, McDermott M, Carter J et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base –line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson study Group. Neurology 1990; 40: 1529-1534.

X2. Cummings J.L. Arch.Neurol. 2003.50.873-880.
X3. Delmonte GM, Ollari JA. Demencia en enfermedad de Parkinson. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia, volumen IV, editorial Sciens, 2011: 68-70.
X4. Aarsland D, Iaake K, Larsen JP, Janvin C, Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72(6): 708-712.
X5. Delmonte GM, Ollari JA. Demencia en enfermedad de Parkinson. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia, volumen IV, editorial Sciens, 2011: 74-75.
X6. Delmonte GM, Ollari JA. Demencia en enfermedad de Parkinson. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia, volumen IV, editorial Sciens, 2011: 72.



Dr. Sebastián Pablo Udry
Médico (UBA), ayudante de la Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Email: seba02_86@hotmail.com

Fecha de recepción: 6 de febrero de 2012
Fecha de aceptación: 23 de marzo de 2012

L-Teanina, ¿un aminoácido proveniente del té verde, con múltiples efectos sobre el SNC?

L-Theanine: An Amino Acid of Green Tea with Multiple Effects on the CNS?

Resumen

El té es la segunda bebida de mayor consumo a nivel mundial después del agua. Esta bebida posee un efecto relajante y placentero. Ambas cualidades provienen de un aminoácido que se encuentra en grandes concentraciones en las hojas del té verde, la L-Teanina. Este aminoácido tiene la capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica y modular las funciones cerebrales, a través de su acción sobre los neurotransmisores y por su capacidad de alterar las ondas cerebrales a un predominio alfa, que es el patrón relacionado con la relajación y concentración. Este aminoácido tiene efecto anti-estrés, aumenta la memoria y concentración, mejora la calidad del sueño y actúa como un neuroprotector. A estos efectos sobre el SNC se puede sumar sus posibles usos junto con doxorubicina y otros antineoplásicos, mejorando sus acciones y disminuyendo su toxicidad.

Palabras clave

Teanina – Estrés – Concentración – Memoria – Dopamina – Serotonina – Ondas alfa – Té verde.

Abstract

Tea is the second most consumed beverage of the world after water. It causes both a relaxing and a pleasing effect. Both of these qualities are characteristic of the amino acid, L-Theanine, which is found in great concentrations in green tea leaves. This amino acid has the ability to cross the blood-brain barrier and modulate brain functions by acting on neurotransmitters, and to alter alpha brain waves, which is a pattern associated with relaxation and mental concentration. This amino acid also causes an anti-stress effect, improves memory and concentration and enhances sleep, and acts as a neuroprotective agent. Other effects it has on the CNS may be its possible uses along with doxorubicin and other antineoplastic agents, improving their actions and reducing their toxicity.

Key words

Theanine – Stress – Concentration – Memory – Dopamine – Serotonin – Alpha Brain Waves – Green Tea.

Udry, Sebastián Pablo. "L-Teanina, ¿un aminoácido proveniente del té verde, con múltiples efectos sobre el SNC?". *Psicofarmacología* 2012;73:39-45.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en **www.sciens.com.ar**

L-Teanina, ¿un aminoácido relajante y que aumenta la concentración?

¿Qué es la L-Teanina?

El té es la segunda bebida de mayor consumo a nivel mundial después del agua. Esta bebida posee un efecto relajante y placentero. Ambas cualidades provienen de un aminoácido que se encuentra en grandes concentraciones en las hojas del té verde, la L-Teanina. Este aminoácido tiene la capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica y modular las funciones cerebrales, llevando a la persona a un estado de relajación (sin producir somnolencia o efecto resaca), pero al mismo tiempo aumenta la concentración (1) (2). La concentración de L-Teanina en 200 ml de té verde, son de 25 a 60 mg. (2). En el presente artículo, analizaremos los mecanismos por los cuales este aminoácido posee efecto relajante, ansiolítico y modulador de las ondas cerebrales del SNC.

¿Cómo actúa la L-Teanina?

Este aminoácido atraviesa la barrera hemato-encefálica utilizando el transportador de aminoácidos neutros, produciendo a nivel cerebral un aumento de ondas alfa cerebrales y secundariamente un aumento de algunos neurotransmisores: GABA en algunas zonas cerebrales (el ácido gammaaminobutírico tiene una acción tranquilizante y está relacionado con el control de la ansiedad) y aumentando los niveles de dopamina y serotonina, predominantemente a nivel del cuerpo estriado, hipocampo e hipotálamo (2, 3, 5).

Además, tiene una afinidad micromolar por receptores AMPA, Kainato y NMDA (14).

El cerebro emite impulsos eléctricos que pueden ser medidos en la superficie a través de electrodos. Estas ondas cerebrales tienen determinado patrón de frecuencia que se puede correlacionar con diferentes estados mentales. Dentro de estos patrones podemos encontrar diferentes tipos de ondas delta, theta, alfa y beta. Las ondas alfa son características de los estados de alerta donde se observa máxima relajación y concentración (2).

En un estudio contra placebo, se demostró a través de la medición con EEG, que la L-Teanina aumentaba la actividad cerebral de las ondas alfa. En este estudio se evaluó la respuesta cerebral ante la ingestión de L-Teanina 50 mg (n=16) contra placebo (n=19). Se demostró un aumento en la actividad alfa en los pacientes que consumieron L-Teanina (mayor efecto en aquellos pacientes que padecían de ansiedad). Este estudio demostró que la L-Teanina actúa a nivel del SNC, produciendo un efecto de relajación, pero al mismo tiempo de máxima concentración (2).

¿Qué efectos tiene la L-Teanina?

La L-Teanina es un aminoácido que produce diferentes efectos a nivel del SNC, por su acción sobre las ondas cerebrales y por los cambios a nivel de los neurotransmisores.

1) Estado de ánimo: al modificar las concentraciones de dopamina y serotonina a nivel del estriado, hipocampo e hipotálamo, puede modificar los estados de ánimo, produciendo una sensación de bienestar que nos ayuda a mejorar nuestro estado de ánimo basal. Estudios realizados en ratas han demostrado que a determinadas dosis, incluso puede tener un efecto antidepresivo (6).

2) Efecto anti estrés y ansiolítico: El estrés se entiende como una respuesta de nuestro propio organismo frente a una demanda externa o interna (psicológica), superior a nuestra capacidad, que lleva a la activación de sistemas fisiológicos de adaptación a nivel endocrino, SNC, inmunológico y cardiovascular. Nuestro organismo esta preparado para el estrés agudo (es útil para enfrentar determinadas situaciones), pero cuando ésta condición se prolonga constantemente en el tiempo, lleva a la aparición de diferentes patologías (10).

Considerado una "epidemia global" por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el estrés está considerado como la primera causa de ausentismo laboral y disminución de la productividad, y está asociado a nuestro nuevo estilo de vida moderna, donde estamos en constante exposición a factores estresores. Se acompaña de síntomas y signos como: labilidad emocional, aumento de la presión arterial, nerviosismo, inseguridad, alteraciones de la concentración, contracturas musculares, cansancio, dificultad para dormir, dolores de estómago y dolores de cabeza, sanación de malestar y otros (10).

Está relacionado con las siguientes patologías:

Cardiovasculares: Hipertensión arterial, arteriosclerosis, angina de pecho, infarto agudo y arritmias cardíacas.

Gastrointestinales: Úlcera gástrica, acidez gástrica y colón irritable

SNC: Accidentes cerebrovasculares, depresión, ansiedad.

Otros: Inmunosupresión, afectaciones dermatológicas, asma y diabetes (10).

El síndrome del estrés suele acompañarse de síntomas de ansiedad o de depresión (ansioso-depresivo) y al mismo tiempo, los pacientes con depresión o ansiedad disminuyen sus capacidades de enfrentar las exigencias de la vida cotidiana por lo que condicionan la aparición de estrés. De este modo se genera un círculo vicioso (10).

Diferentes estudios han demostrado que la respuesta al

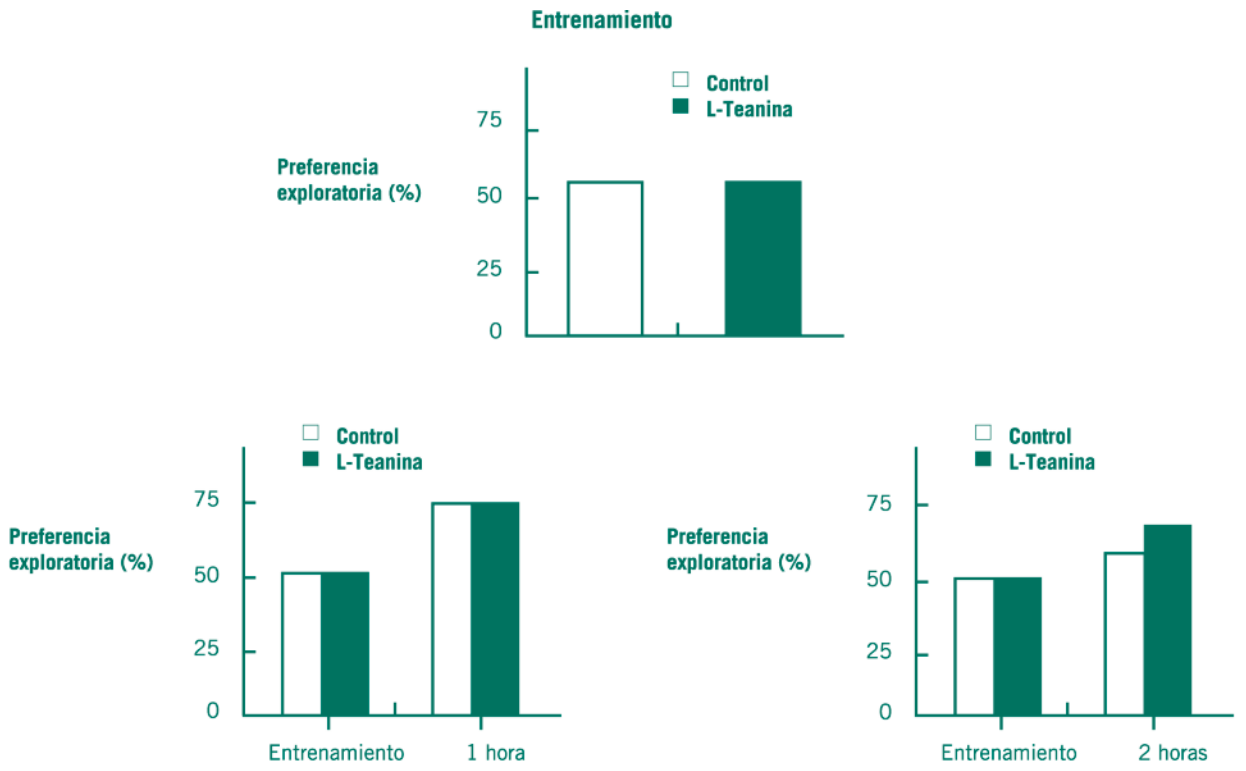
estrés se encuentra en zonas del cerebro relacionadas con el desarrollo de ansiedad. En un estudio realizado en ratas, que fueron expuestas durante 7 días a estrés, se demostró que éste producía un aumento en la expresión del polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP), aumento del factor neurotrófico (BDNF) y del receptor de tirosina kinasa B en algunas zonas cerebrales. El aumento de estos factores en zonas específicas del cerebro se asocia a fenómenos de neuroplasticidad que determinan la aparición de trastornos de ansiedad (11).

El té verde fue utilizado desde la antigüedad como un relajante ante determinadas situaciones de estrés. Hoy en día sabemos que las propiedades anti estrés del té verde son mediadas por la L-Teanina. Este aminoácido que se encuentra en concentraciones de 60 mg cada 200 ml de té, tiene la capacidad de afectar los estados psicológicos y fisiológicos bajo situaciones de estrés. Esto se demostró en un estudio doble ciego realizado sobre 12 participantes, que realizaron 4 ensayos por separado. En uno tomaron L-Teanina al comienzo del experimento, en otro ensayo a mitad del procedimiento experimental y en los otros 2 tomaron placebo o nada. Los participantes eran expuestos a actividades estresantes durante el ensayo. En los pacientes que ingirieron L-Teanina se observó una disminución en la frecuencia cardíaca y de la inmunoglobulina A salival. Se cree que esto se produce por el efecto anti estrés de la L-Teanina al producir inhibición de la excitación neuronal (disminuye la tensión mental y emocional) (7).

Diferentes estudios han demostrado también que la L-Teanina tiene un efecto ansiolítico sin producir somnolencia. Recientes estudios utilizando midazolam han demostrado su efecto ansiolítico y sinérgico con las benzodiacepinas (8) (9).

FIGURA 1

Efecto de la L-Teanina en la memoria de las ratas



En esta figura se esquematizan los resultados obtenidos en este estudio. Se observa cómo en la primera etapa de entrenamiento, ambos grupos dedicaban el mismo tiempo a la exploración de ambos objetos (los del grupo L-Teanina, tardaban menos tiempo en explorar cada objeto). En la siguiente etapa de este experimento se colocó un objeto desconocido para las ratas a 1 hora y a 2 días después de la etapa de entrenamiento. Como se puede observar, después de la hora ambos grupos dedican un mayor porcentaje de tiempo al nuevo objeto, mientras que a 2 días del entrenamiento las del grupo que consumió L-Teanina muestran mayor tiempo de exploración en el nuevo objeto y las del otro grupo no muestran esta preferencia exploratoria tan marcada.

Extraído y modificado de Effects of theanine, a unique amino acid in tea leaves, on memory in a rat behavioral test. Yamada T, Terashima T, Honma H, Nagata S, Okubo T, Juneja LR, Yokogoshi H. Biosci Biotechnol Biochem. 2008 May;72(5):1356-9. Epub 2008 May 7).

Además, la L-Teanina actúa sobre los efectos del estrés, disminuyendo la presión arterial, ayudando a conciliar el sueño y mejorando su calidad, mejorando las capacidades de concentración y memoria, produciendo relajación de músculos y mejorando el estado de ánimo (combate los signos y síntomas que acompañan el estrés, sumado a su efecto relajante, sin producir sedación).

3) Estado cognitivo, aprendizaje y memoria: La L-Teanina actúa a nivel del SNC sobre aumentando las ondas alfa (se puede observar en estudios realizados con EEG), las cuales están relacionadas con estados de relajación, pero al mismo tiempo de máxima concentración (2). A esto se suma su efecto biológico modificando las concentraciones de diversos neurotransmisores en algunos segmentos del SNC, relacionados con la memoria y el aprendizaje. De esta manera la L-Teanina mejora la capacidad de aprendizaje y concentración, facilitando los procesos de aprendizaje y a la vez disminuye la tensión mental y emocional facilitando de esta manera la concentración (12) (13) (14) (15). Este efecto sobre la atención y la concentración se ve ampliamente potenciado si se consume con cafeína (20) (21).

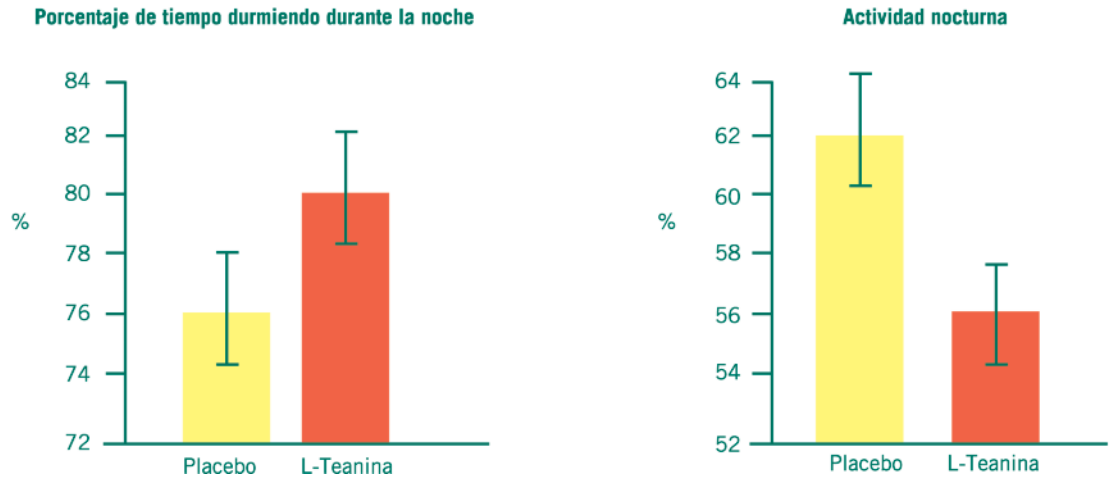
Estudios sobre animales: Se realizó un estudio sobre ratas, las cuales fueron alimentadas durante 3 meses con L-Teanina y luego fueron evaluadas en diferentes pruebas. El objetivo de este estudio era analizar cuales eran las diferencias en el comportamiento entre las ratas alimentadas con L-Teanina y las que no ingirieron este aminoácido. Se utilizó una caja de 70 cm x 50 cm, en la cual se colocaba a los roedores por 5 minutos para que exploren. En la caja se colocaban 2 objetos desconocidos para los roedores, y se tomaba el tiempo que tardaba en explorar cada uno de estos objetos. Este entrenamiento con los 2 objetos se repitió durante 3 días (sesión de entrenamiento) (13).
En la siguiente etapa del experimento se colocó a los roedores por 3 minutos en la misma caja, sólo que esta vez se cambió uno de los objetos por un nuevo objeto desconocido para el roedor y nuevamente se tomó el tiempo que los roedores tardaban en explorar cada uno de los objetos. Esto se realizó 1 hora después de la etapa de entrenamiento y luego se realizó 2 días después de la etapa de entrenamiento (13).
Esta prueba evalúa la memoria visual de los roedores. En la prueba realizada 1 hora después de la de entrenamiento los roedores de ambos grupos dedicaron la mayoría del tiempo en explorar el nuevo objeto (los 2 grupos eran capaces de retener el objeto en la memoria, en igual medida). En la prueba realizada 2 días después del entrenamiento los roedores que consumieron L-Teanina mostraron mayor interés por el nuevo objeto en comparación con los del otro grupo (demostrando que este grupo utilizó la memoria a largo plazo) (13).
En todas las pruebas realizadas, el tiempo empleado para explorar cada uno de los objetos fue menor en el grupo que recibió la L-Teanina (13).
Tanto éste como otros estudios realizados sobre animales demuestran que la L-Teanina utilizada a largo plazo podría mejorar la memoria y el aprendizaje (13) (14).
Estudios sobre personas: Algunos estudios han demostrado que la L-Teanina mejora el estado cognitivo de los participantes en diferentes pruebas. Se realizó un estudio en donde a 44 adultos jóvenes se les administró 97 mg de L-Teanina y 40 mg de cafeína, contra placebo, evaluándose la respuesta del paciente en diferentes pruebas. El estudio llegó a la conclusión de que el grupo que consumía L-Teanina mejoró la atención y la concentración (15).
Otro estudio doble ciego realizado sobre personas con alteraciones cognitivas demostró tener un efecto beneficioso, ya que mejoraba la atención y memoria del grupo tratado con L-Teanina. En este estudio participaron 99 personas, los cuales pertenecían al estado 2 y 3 de deterioro en la escala de deterioro global y presentaban un *score* en el *mini mental* entre 21 a 26. El grupo tratado con L-Teanina recibió 1,680 mg de L-Teanina. Se evaluó la respuesta con EEG y pruebas neurofisiológicas para evaluar la atención y memoria. Este estudio demostró que las personas tratadas con L-Teanina mejoraron su estado cognitivo (12).

4) Efecto neuroprotector: Se ha visto en diferentes estudios que la L-Teanina tiene un efecto neuroprotector y previene la muerte neuronal luego de una isquemia transitoria. Se cree que este efecto se debe en parte a la acción de la L-Teanina como antagonista del receptor de glutamato subtipo AMPA y Kainato (pero su afinidad es muy baja), por su acción sobre el transportador de glutamina cuya afinidad es alta, inhibiendo la incorporación de glutamina al interior de la neurona y por su acción agonista a nivel de los receptores GABA A. (16) (17) (18).

Estudios sobre animales: se realizó un estudio sobre ratones que recibieron L-Teanina (1mg/kg), donde se les ocluyó la arteria cerebral media por 4 horas y se observó un efecto neuroprotector (reducción del área cerebral afectada a las 24 horas posoclusión). Este efecto neuroprotector no se presentó cuando se les administraba bicucullina (Gaba A antagonista) (16).

FIGURA 2

Efecto de la L-Teanina sobre el sueño



Se esquematizan los resultados obtenidos en el estudio doble ciego contra placebo realizado sobre niños con déficit de atención o hiperactividad ADHD. Se puede observar una gran diferencia en el grupo control con respecto al placebo, aumentando el tiempo de los pacientes durmiendo y disminuyendo su actividad nocturna.

Modificado de The Effects of L-Theanine (Suntheanine®) on Objective Sleep Quality in Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR. Altern Med Rev. 2011 Dec;16(4):348-54.

Estudios sobre personas: Diferentes estudios se han realizado sobre personas mayores demostrando que el consumo de té verde o L-Teanina disminuía el deterioro cognitivo de estas personas en comparación con el grupo placebo. Es necesario realizar más estudios para evaluar este efecto de la L-Teanina (17).

Otros estudios realizados sobre cultivos de neuronas humanas dopaminérgicas donde se evaluó la acción neuroprotectora frente al estrés oxidativo producido en la enfermedad de Parkinson, demostró un efecto neuroprotector de la L-Teanina (se observó una menor muerte celular en las neuronas que recibían L-Teanina 500 MicroM. A esto se sumó un efecto de *up regulation* de los factores neurotróficos BDNF y GDNF, y un *down regulation* de enzimas que participan en el estrés y daño oxidativo) (18).

5) Efecto sobre la calidad del sueño: Este aminoácido aumenta la calidad del sueño. Este efecto positivo sobre el sueño no se ve acompañado de somnolencia o sedación. Se evaluó en un estudio el efecto de la L-Teanina sobre niños con déficit de atención o hiperactividad (ADHD), los cuales suelen tener trastornos del sueño (25- 50%). En este estudio doble ciego se incluyó a 98 niños varones de entre 8 a 12 años de edad con diagnóstico de ADHD. En este estudio se monitoreó la actividad motora mediante un actígrafo durante el sueño. Este monitoreo se realizó 5 días antes de recibir el tratamiento con L-Teanina y 6 semanas después de recibir el tratamiento (400 mg/día) con el aminoácido. Los pacientes que recibieron el tratamiento con L-Teanina obtuvieron un aumento en el porcentaje de sueño y su eficiencia, en comparación con los pacientes que recibieron el placebo (22).

6) Efecto sobre la tensión arterial: La L-Teanina disminuye la presión arterial. Esta disminución es proporcional a la cantidad de L-Teanina. Se inyectó intraperitonealmente dosis crecientes de L-Teanina en ratas hipertensas y en ratas normotensas. Este estudio demostró que la presión arterial (más marcadamente la sistólica), disminuía a mayor dosis de L-Teanina, mucho más marcado y específico sobre las ratas hipertensas en comparación con las normotensas (23).

7) Otros efectos y posibles usos:

A) Tratamiento antitumoral. Aumenta la efectividad de la doxorubicina y disminuye sus efectos adversos: la L-Teanina aumenta la efectividad de la doxorubicina (DOX) en células cancerígenas de ovario (sarcoma M5076), a través de la inhibición del transportador de glutamato, disminuyendo la concentración de glutatión (GSH) intracelular, que normalmente es utilizado por las células cancerígenas para conjugarlo con DOX, formando un complejo GSH-

DOX que es exportado extracelularmente por el transportador MRP5. Al disminuir la entrada de glutamato por efecto competitivo, disminuye la conjugación y aumenta la concentración de DOX en las células cancerígenas (24). A diferencia de lo que pasa a nivel tumoral, la L-Teanina aumenta las concentraciones de glutatión en otros tejidos como hígado y corazón disminuyendo de esta manera la toxicidad de la doxorubicina (mediante la transformación de teanina a glutamato por la enzima gamma-glutamil transpeptidasa) (25) (26).

B) Tratamiento para abandonar el hábito de fumar (27).
C) Efecto sobre la inmunidad (28).

¿Cuál es la toxicidad de la L-Teanina?

La toxicidad de este aminoácido ha sido estudiada en diferentes ensayos con animales, siendo segura incluso en dosis mayores a 4000 mg/kg/día. Se administró una dosis máxima de 4000 mg/kg/día en ratas durante 13 semanas, sin observarse ningún efecto adverso, demostrando así la gran seguridad de este aminoácido (recordemos que este mismo se encuentra en el té verde, una de las bebidas mas consumidas en el mundo). La FDA recomienda una dosis máxima de 1200 mg diarios (29).

Farmacocinética de la L-Teanina

La L-Teanina tiene una buena biodisponibilidad oral, observándose un pico plasmático entre los 30 minutos y las 2 horas. Atraviesa la barrera hematoencefálica gracias al sistema de transporte de aminoácidos grandes neutros. Es eliminado por enzimas a nivel renal (30).

Conclusión

La L-Teanina es un aminoácido proveniente del té verde, que produce efectos a nivel del sistema nervioso central, a través de su acción sobre los neurotransmisores y por su capacidad de alterar las ondas cerebrales a un predominio alfa, que es el patrón relacionado con la relajación y concentración. Este aminoácido tiene efecto anti-estrés, aumenta la concentración y la memoria, mejora la calidad del sueño y es neuroprotector. A estos efectos sobre el SNC se pueden sumar sus posibles usos junto con doxorubicina y otros antineoplásicos, mejorando sus acciones y disminuyendo su toxicidad.

Referencias bibliográficas

1. Juneja LR, Chu D, Okubo T, et al. L-theanine – a unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans. Food Sci Tech 1999;10:199-204.

2. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. Anna C Nobre PhD2, Anling Rao PhD2 and Gail N Owen PhD. Asia Pac J Clin Nutr 2008;17 (S1):167-168 167

3. Effect of theanine, r-glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. Yokogoshi H, Kobayashi M, Mochizuki M, Terashima T. Neurochem Res. 1998 May;23(5):667-73.

4. L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H. Biol Psychol. 2007 Jan;74(1):39-45. Epub 2006 Aug 22.

5. Theanine, gamma-glutamylethylamide, a unique amino acid in tea leaves, modulates neurotransmitter concentrations in the brain striatum interstitium in conscious rats. Yamada T, Terashima T, Kawano S, Furuno R, Okubo T, Juneja LR, Yokogoshi H. Amino Acids. 2009 Jan;36(1):21-7. Epub 2008 Jan 15.

6. Antidepressant-like effects of L-theanine in the forced swim and tail suspension tests in mice.
Yin C, Gou L, Liu Y, Yin X, Zhang L, Jia G, Zhuang X. Phytother Res. 2011 Nov;25(11):1636-9. doi: 10.1002/ptr.3456. Epub 2011 Mar 21.

7. L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H. Biol Psychol. 2007 Jan;74(1):39-45. Epub 2006 Aug 22.

8. L-theanine relieves positive, activation, and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-center study.
Ritsner MS, Miodownik C, Ratner Y, Shleifer T,

Mar M, Pintov L, Lerner V. J Clin Psychiatry. 2011 Jan;72(1):34-42. Epub 2010 Nov 30.
9. Anxiolytic effects of L-theanine--a component of green tea--when combined with midazolam, in the male Sprague-Dawley rat. Heese T, Jenkinson J, Love C, Milam R, Perkins L, Adams C, McCall S, Ceremuga TE. AANA J. 2009 Dec;77(6):445-9.
10. texto tomado en forma no literal de: "Estrés, Epidemia del siglo XXI, sociedad argentina de medicina del estrés".
11.Chronic stress increases pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression in the bed nucleus of the stria terminalis (BNST): roles for PACAP in anxiety-like behavior. Hammack SE, Cheung J, Rhodes KM, Schutz KC, Falls WA, Braas KM, May V. . Psychoneuroendocrinology. 2009 Jul;34(6):833-43. Epub 2009 Jan 31.
12. A combination of green tea extract and l-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. Park SK, Jung IC, Lee WK, Lee YS, Park HK, Go HJ, Kim K, Lim NK, Hong JT, Ly SY, Rho SS. J Med Food. 2011 Apr;14(4):334-43. Epub 2011 Feb 8.
13. Effects of theanine, a unique amino acid in tea leaves, on memory in a rat behavioral test. Yamada T, Terashima T, Honma H, Nagata S, Okubo T, Juneja LR, Yokogoshi H. Biosci Biotechnol Biochem. 2008 May;72(5):1356-9. Epub 2008 May 7.
14. The neuropharmacology of L-theanine(N-ethyl-L-glutamine): a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. Nathan PJ, Lu K, Gray M, Oliver C. J Herb Pharmacother. 2006;6(2):21-30.
15. The combination of L-theanine and caffeine improves cognitive performance and increases subjective alertness. Giesbrecht T, Rycroft JA, Rowson MJ, De Bruin EA. Nutr Neurosci. 2010 Dec;13(6):283-90.
16. Involvement of GABA(A) receptors in the neuroprotective effect of theanine on focal cerebral ischemia in mice. Egashira N, Hayakawa K, Osajima M, Mishima K, Iwasaki K, Oishi R, Fujiwara M. J Pharmacol Sci. 2007 Oct;105(2):211-4. Epub 2007 Oct 6.
17. Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitive dysfunction. Kakuda T. Pharmacol Res. 2011 Aug;64(2):162-8. Epub 2011 Apr 6.
18. Protective effect of the green tea component, L-theanine on environmental toxins-induced neuronal cell death. Cho HS, Kim S, Lee SY, Park JA, Kim SJ, Chun HS. Neurotoxicology. 2008 Jul;29(4):656-62. Epub 2008 Mar 20.
19. Tea and cognitive health in late life: current evidence and future directions. Song J, Xu H, Liu F, Feng L. J Nutr Health Aging. 2012;16(1):31-4.
20. Giesbrecht T, Rycroft JA, Rowson MJ, De Bruin EA. The combination of L-theanine and caffeine mproves cognitive performance and increases subjective alertness. Nutr Neurosci 2010;13:283-290.
21. Haskell CF, Kennedy DO, Milne AL, et al. The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. Biol Psychol 2008;77:113-122.
22. The Effects of L-Theanine (Suntheanine®) on Objective Sleep Quality in Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR. Altern Med Rev. 2011 Dec;16(4):348-54.
23. Reduction effect of theanine on blood pressure and brain 5-hydroxyindoles in spontaneously hypertensive rats. Yokogoshi H, Kato Y, Sagesaka YM, Takihara-Matsuura T, Kakuda T, Takeuchi N. Biosci Biotechnol Biochem. 1995 Apr;59(4):615-8.
24. Theanine and glutamate transporter inhibitors enhance the antitumor efficacy of chemotherapeutic agents. Sugiyama T, Sadzuka Y. Biochim Biophys Acta. 2003 Dec 5;1653(2):47-59.
25. Efficacy of theanine is connected with theanine metabolism by any enzyme, not only drug metabolizing enzymes. Sadzuka Y, Sugiyama T, Nagamine M, Umegaki K, Sonobe T. Food Chem Toxicol. 2006 Feb;44(2):286-92. Epub 2005 Sep 6.
26. Theanine, a specific glutamate derivative in green tea, reduces the adverse reactions of doxorubicin by changing the glutathione level. Sugiyama T, Sadzuka Y. Cancer Lett. 2004 Aug 30;212(2):177-84.
27. The cessation and detoxification effect of tea filters on cigarette smoke. Yan J, Di X, Liu C, Zhang H, Huang X, Zhang J, Zhao Y, Zhang L, Chang Y, Liang Y, Tao R, Zhao B. Sci China Life Sci. 2010 May;53(5):533-41. Epub 2010 May 23.
28. Combined administration of (L)-cystine and (L)-theanine enhances immune functions and protects against influenza virus infection in aged mice. Takagi Y, Kurihara S, Higashi N, Morikawa S, Kase T, Maeda A, Arisaka H, Shibahara S, Akiyama Y. J Vet Med Sci. 2010 Feb;72(2):157-65. Epub 2009 Nov 25.
29. A 13-week dietary toxicity and toxicokinetic study with l-theanine in rats. Borzelleca JF, Peters D, Hall W. Food Chem Toxicol. 2006 Jul;44(7):1158-66. Epub 2006 Apr 26
30. Metabolism of theanine, gamma-glutamylethylamide, in rats. Unno T, Suzuki Y, Kakuda T, Hayakawa T, Tsuge H. J Agric Food Chem. 1999 Apr;47(4):1593-6.

Erwin Neher (1944)

"Probablemente, a lo largo de la próxima década podamos tratar las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o el Parkinson, provocadas por determinadas neuronas que se mueren y hoy en día empezamos a entender mecanismos de por qué ocurre esto"

Médico y biólogo alemán. Nació en 1944 en Landsberg am Lech, Alemania. Recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1991 junto con Bert Sakmann por sus trabajos sobre la observación del paso de corrientes eléctricas por un canal de la membrana celular.

Cursó estudios de bioquímica en las universidades de Munich y Winsconsin, Estados Unidos. En 1968 trabajó en el Instituto Max Planck, en el departamento de Psiquiatría, ubicado en Munich, y se doctoró en 1970. Orientó sus estudios hacia el complejo ámbito de la psicobiología, buscando nuevas técnicas que permitieran detectar las sutiles corrientes nerviosas de las células. Desde los años 50 se sabía que las neuronas debían tener canales a través de los cuales los iones pudieran pasar, pero nadie había conseguido demostrarlo. Para conseguirlo, el científico alemán puso a punto la técnica del *patch clamp* (registro en parche de membrana) con la que se hizo posible medir el flujo iónico a través de canales iónicos individuales. Esta técnica ha posibilitado el progreso en el conocimiento de la excitabilidad neuronal y la señalización celular, siendo una de las herramientas fundamentales para biofísicos, fisiólogos y biólogos celulares y moleculares.

En la actualidad, sus estudios se centran en diversos aspectos de la activación de los canales iónicos, proteínas de membrana que forman un poro acuoso y permiten el tráfico iónico entre el exterior y el interior celular en todas las células del organismo. En las neuronas, los canales iónicos hacen posible la actividad eléctrica, la generación de potenciales de acción y la transmisión de información entre estas células. Uno de los mecanismos que está estudiando es la secreción celular de hormonas y transmisores y, en particular, trata de entender cómo se hace posible la generación de fenómenos plásticos en la transmisión de la información neuronal.

Erwin Neher es *doctor honoris causa* por varias universidades, entre ellas la de Alicante y la Autónoma de Madrid, pertenece a numerosos comités editoriales y es miembro de diversas academias, incluyendo la *National Academy of Science* de Estados Unidos.