

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER. AÑO 14 - N°86 - Junio 2014



psicofarmacología 86



Sumario

Sección de ética

05 | Ética y dialéctica

Prof. Dr. Luis Allegro

Artículos y revisiones

07 | Correlatos neurobiológicos y consecuencias clínicas de las experiencias adversas tempranas: un enfoque sistémico

Dr. Diego Cohen

19 | Nuevos blancos terapéuticos en el tratamiento de las depresiones resistentes: Moduladores glutamatérgicos

Dr. Alejandro Sayús

Summary

Section of Ethics

05 | Ethics and Dialectic

Prof. Dr. Luis Allegro

Scientific Articles and Reviews

07 | Neurobiological Correlates and Clinical Consequences of Early Adverse Experiences: A Systemic Approach

Dr. Diego Cohen

19 | New Therapeutic Targets in the Treatment of Resistant Depression: glutamatergic modulators

Dr. Alejandro Sayús

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.

EDITORES

Dr. Diego Cohen

Doctor en Medicina (área Salud Mental), Facultad de Medicina, UBA. Docente Autorizado, Facultad de Medicina, UBA, Docente Investigador, categoría V, Facultad de Medicina, UBA. Especialista en Psiquiatría, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Neuropsicofarmacología. Miembro Titular Asociación Psicoanalítica Argentina. Miembro Fundador International Neuropsychopharmacology Society (Londres).

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 (SEDONAR), Miembro fundador del Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología, Miembro del Collegium 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 NACIONAL

Dr. Sebastián Alejandro Alvano
Dra. Paula Antúnez
Dra. Luciana D'Alessio
Dr. Flavio Devoto
Dr. Daniel Fadel
Dr. Natalio Fejerman
Dra. Victoria Fernández Pinto
Dr. Gustavo Finvarb
Dra. Ana María Genaro
Dr. Fernando Martín Gómez
Dr. Rafael Groisman
Dra. Laura Guelman
Dr. Rubén Iannantuono
Dr. Eduardo Leiderman
Dr. Juan José López-Costa
Prof. Dr. Jorge Medina
Dra. Mariana Moncaut
Dra. Adriana Sánchez Toranzo
Dr. Héctor Alejandro Serra
Dr. Juan Cristóbal Tenconi
Dr. Norberto Zelaschi

CONSEJO CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Dr. Mohammed Amin (Pakistan)
Dr. Erminio Costa (USA)
Dr. Enrique Galli Silva (Perú)
Dr. Peter Gaszner (Hungria)
Dr. Sergio Gloger (Chile)
Dr. David Healy (Inglaterra)
Dr. Gerardo Heinze (México)
Dr. Yul Iskandar (Indonesia)
Prof. Dr. Iván Izquierdo (Brasil)
Dra. Verónica Larach Walters (Chile)
Dr. Brian Leonard (Irlanda)
Dr. Francisco López Muñoz (España)
Dr. Elizaldo Luiz de Araujo Carlini (Brasil)
Dr. Driss Moussaoui (Marruecos)
Dr. Alfred Pletscher (Suiza)
Dr. Stephen Sthal (USA)
Dr. Pedro Téllez Carrasco (Venezuela)
Dr. Herman Van Praag (Holanda)

SECCIÓN ÉTICA

Prof. Dr. Luis Allegro

CORRECCIÓN DE ESTILO Y GRAMATICAL

Romina Olmos

DISEÑO DE TAPA E INTERIOR

DCV Leandro Otero

IMPRESIÓN

Xetec print & design

Miranda 5664 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PSICOFARMACOLOGÍA

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. Frecuencia bimensual. Año 14, Número 86, Junio 2014.



SCIENS EDITORIAL

F. Roosevelt 4957 12° "A" - (1431) CABA - Argentina. Tel/Fax. (54 11) 4524 9129 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL. // Indexada en Lilacs // ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. 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° 5.157.589 Ley 11.723.

Ética

Ética y dialéctica

La palabra **dialéctica** viene del griego *διαλεκτική* (*dialektiké*) y significa literalmente: *técnica de la conversación*. En latín tiene igual significado. Hoy se la considera una rama de la filosofía cuyo sentido ocupa un área que ha variado importantemente a lo largo de la historia. En sus orígenes se refería a un método de conversación que tenía un contenido de razonamiento lógico.

En Sócrates, el diálogo y la palabra constituyen herramientas para ayudar a pensar a los hombres y poder provocar un cambio o transformación en su pensamiento sin el afán de querer dominarlos. Parece que Sócrates no sabía hacer buenos discursos pero sí sabía preguntar y responder. Esto llegó a constituir un método para filosofar que se lo conoce con el nombre de **mayéutica**. Este es un término griego que significa "dar a luz" ("dar a luz a un nuevo conocimiento") y proviene del hecho de que la madre de Sócrates era comadrona y ayudaba en los partos a nacer los niños. La comparación entre la aparición de un niño y la de una idea es muy clara. La invención de este método del conocimiento se remonta al siglo IV a. C. Sócrates lo utilizaba combinado con la llamada "ironía socrática".

En la dialéctica se considera de mucha importancia a la **contradicción** y Heráclito fue el primero que le dio un lugar importante. Dijo que la contradicción no paraliza sino que dinamiza. Hay quienes consideran a Heráclito como el "padre de la dialéctica".

Para Platón la dialéctica era el método racional para orientar el conocimiento hacia el mundo de las ideas. Un ejemplo claro de la aplicación del método dialéctico está en sus *Diálogos*. Su finalidad era el conocimiento del Mundo Inteligible y de sus relaciones con las ideas. El objetivo principal era el conocimiento de la Idea de Bien. El concepto de idea era de carácter lógico.

Para Aristóteles toda base filosófica implica un ejercicio dialéctico. Le dio una gran importancia a la demostración refutativa.

Estos antecedentes muestran que el ejercicio de la actividad dialéctica logra justificaciones y pruebas que sólo pueden obtenerse por la confrontación de puntos opuestos.

Este tema ha sido desarrollado por otros filósofos. Aquí interesa mencionar muy especialmente a J. W. F. Hegel que llama "dialéctica" a una concepción filosófica basada en la relación que existe entre: **devenir, contradicción y cambio**. Hegel ubica esta combinación triádica en cambio del lugar ocupado por los principios de identidad y de no contradicción clásicos. La dialéctica de Hegel propone un desarrollo de tres pasos: 1) un primer concepto, llamado **tesis**, se enfrenta con 2) un concepto opuesto, o **antítesis**, que plantea un conflicto con el anterior y que se resuelve en 3) un nuevo concepto originado en los dos anteriores, llamado **síntesis**. Esta síntesis se constituye en una nueva **tesis** que origina el comienzo de un nuevo ciclo. Así este triángulo formado por tesis,

Prof. Dr. Luis Allegro

Presidente de Honor 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.

antítesis y síntesis adquiere un movimiento que produce un permanente cambio. Según Hegel esto explica el cambio de la Historia. Cuando el desarrollo dialéctico se detiene se producen alienaciones (enajenaciones que son procesos fuera de lo establecido) que cuando quieren envergadura determinan rupturas del sistema (la evolución se torna revolución) y que suelen ser el inicio de un nuevo desarrollo dialéctico.

La dialéctica y la ética en medicina

Cuando se unen la ciencia y la filosofía se crean métodos integrales que combinan la experiencia, la intuición y el sistema de valores éticos. En el quehacer profesional médico se integran una *dialéctica interna* y una *dialéctica externa*.

En la dialéctica interna, el profesional "dialoga consigo mismo" en un diálogo de opuestos contradictorios dentro del marco de sus valores éticos. Aquí la ética individual del mismo se pone en juego primero al realizar el esclarecimiento diagnóstico y luego al tomar las decisiones relativas al tratamiento.

En la dialéctica externa aparecen los problemas intrínsecos de cada una de estas etapas en las que permanentemente se oponen decisiones a tomar tanto en relación con el problema médico propiamente dicho referido a la patología del paciente, como el que incluye a éste como persona, que además está inmerso en un juego de las relaciones familiares, profesionales y sociales.

Es importante tener presente que toda **reflexión (tesis)** promueve una **oposición (antítesis)** y entonces aparece el momento dialéctico busca llegar a un **acuerdo (síntesis)** y tomar una decisión. Tener esto consciente y practicarlo en forma sistemática constituye una muy buena gimnasia ética y profesional. Es necesario saber que en este movimiento, es importante que se haga la práctica de la autonomía y se ejerza una necesaria libertad acorde con la responsabilidad profesional.

E. Pichón Rivièrre decía que en la relación psicoterapéutica se da permanentemente una "espiral dialéctica" entre el terapeuta y el paciente. Dicha espiral se establece dentro de cada contacto (o sesión) entre ambos participantes, pero también se desarrolla en el lapso entre contacto y contacto que produce un cambio tanto en el paciente como en el profesional. Esto puede ser aplicado a la relación médico-paciente-concepto que se puede extender a la relación equipo de salud-paciente- con los tres pasos dialécticos descriptos. Es importante saber que está dialéctica implica un movimiento que se sale de los límites personales y pasa al grupo de trabajo en el que este individuo se desempeña provocando una espiral dialéctica de promoción del comportamiento ético. Este mismo autor desarrolló una teoría que llamó del "cono invertido", ubicando en el vértice del cono un comienzo dialéctico que se va ampliando a medida que la espiral dialéctica va subiendo por las paredes del mismo hasta llegar a la base del mismo, en donde se integraría el conjunto grupal.

Correlatos neurobiológicos y consecuencias clínicas de las experiencias adversas tempranas: un enfoque sistémico

Neurobiological Correlates and Clinical Consequences of Early Adverse Experiences: A Systemic Approach

Dr. Diego Cohen

Doctor en Medicina (UBA). Docente Autorizado (Facultad de Medicina, UBA). Especialista en Psiquiatría. Médico Psiquiatra de Planta, Servicio 21, Hospital Interdisciplinario Psicoasistencial J.T. Borda. Miembro Titular en Función Didáctica Asociación Psicoanalítica Argentina. Integrante del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología. Arenales 3504 (1425) CABA. drdiegocohen@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de marzo de 2014

Fecha de aceptación: 24 de mayo de 2014

Resumen

En este artículo se ofrece una perspectiva y un panorama general acerca de los efectos y consecuencias de un amplio grupo de experiencias traumáticas tempranas, organizadas bajo el concepto abarcador de experiencias adversas tempranas y trauma de apego: abuso sexual, maltrato físico y verbal, abandono parental temprano e interacción en un ambiente familiar caótico, entre otras. Se considera un mecanismo general por el cual, las experiencias adversas generan estrés agudo o crónico que se evidencia por alteraciones en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal actuando el estrés así generado como una carga alostática que genera alteraciones mente/cuerpo. Las dificultades para regular la respuesta al estrés o factores que actúan en forma independiente pueden conducir a desorganización parcial de la estructura cortical cerebral especialmente en los sistemas neuronales que procesan las emociones (sistema límbico), la memoria (hipocampo) y la capacidad de reconocer estados mentales en el propio individuo y en las personas con las cuales interactúa (teoría de la mente). Se analizan los mecanismos moleculares de resiliencia que permiten recuperarse o resistir dichas experiencias. Se menciona la importancia de reconocer un período crítico basado en el desarrollo cerebral, que podría generar una latencia en la efectos de los acontecimientos traumáticos generando vulnerabilidad y daño tanto en la infancia como durante la adolescencia o adultez joven bajo la forma de depresión, ansiedad, trastornos de la personalidad o abuso de sustancias. El reconocimiento e investigación del trauma temprano resulta fundamental para evitar la repetición intergeneracional de las adversidades y para el desarrollo de tratamientos efectivos.

Palabras clave

Experiencias adversas tempranas – Estrés – Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal resiliencia – Interacción gen-ambiente.

Abstract

This article offers an insight and an overview of the effects and consequences of a wide range of early traumatic experiences organized within the encompassing concept of early adverse experiences and attachment trauma: sexual abuse, physical and verbal harassment, early parental abandonment and interaction in a chaotic family environment. It is considered a general mechanism by which adverse experiences generate chronic or acute stress evidenced by alterations in the regulation of the hippocampal-hypophyseal-suprarenal axis; the generated stress thus acts as an allostatic load that generates mind/body alterations. Difficulties to regulate the response to stress or factors that act independently may lead to a partial disorganization of the cerebral, cortical structure, particularly in the neuronal systems that process emotions (limbic system), memory (hippocampus) and the ability to recognize mental states within the same individual and the interacting people (theory of the mind). The author analyzes the molecular mechanisms of resilience that enable to recover from or resist to such experiences, highlighting the importance of recognizing a critical period based on brain development, which might generate a latency in the effects of traumatic events, generating vulnerability and abuse both in the childhood as well as in the adolescence or young adulthood in the shape of depression, anxiety, personality disorders or drug abuse. The recognition and research of early trauma is key to avoid the intergenerational repetition of adversities and for the development of effective treatments.

Keywords

Early Adverse Experiences – Stress – Hippocampal-Hypophyseal-Suprarenal Axis, Resilience, Gen-Environment Interaction.

Cohen, Diego. "Correlatos neurobiológicos y consecuencias clínicas de las experiencias adversas tempranas: un enfoque sistémico". *Psicofarmacología* 2014;86:7-16.

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

Introducción

El amplio campo de las experiencias adversas tempranas (EATs) y sus efectos inmediatos o tardíos constituye un área de especial interés tanto para la psiquiatría como para la salud pública ya que los efectos en la población que sufre maltrato pueden ser devastadores durante muchos años de su vida. Se calcula, al menos en EE.UU., que cada año se reportan 800.000 nuevos casos de abuso sexual mientras que muchos otros no resultan informados (Heim y col., 2008). Las EATs se destacan cada vez con mayor frecuencia en las investigaciones como un factor de riesgo de origen ambiental que puede dar origen a múltiples desórdenes mediante alteraciones del desarrollo neurobiológico a causa del estrés crónico (Ulrich-Lai y Herman, 2009). Las consecuencias de las EATs pueden ser precedidas por un tiempo de latencia, pero cuanto más severas y crónicas, más profunda resulta la "cicatriz" que permanece en el cerebro/mente en desarrollo. Sin embargo, esto último debería ser reevaluado, ya que de acuerdo con las investigaciones de Callaghan y col. (2013), las especies animales infantiles tienen una predisposición a no recuperar memorias relativas al aprendizaje de experiencias de miedo (amnesia infantil) y una tendencia a inhibir por nuevos recuerdos las memorias de miedo, a diferencia de las especies adultas, estos mecanismos podrían resultar útiles para explicar la aparente paradoja del menor efecto de las EATs durante ciertos períodos del desarrollo y la posibilidad de resiliencia.

El niño que ha sufrido maltrato ya no volverá a ser el mismo luego de estas experiencias que lesionan severamente la confianza que puede establecer una persona que depende profundamente de un adulto para crecer en el mundo, de allí que el grupo de Fonagy (Fonagy, 1998; Fonagy y Target 2005; Fonagy y Bateman, 2007) del Centro Ana Freud en Londres considere a las EATs como "traumas de apego", la condición más difícil para desarrollar relaciones basadas en la seguridad y certidumbre ya que quien debería fomentarla suele ser el perpetrador del maltrato.

Los desórdenes mentales y somáticos presentes en población clínica adulta con antecedentes de EATs como abuso sexual, físico y maltrato emocional son considerados hace mucho tiempo como factores etiológicos y de riesgo para el desarrollo durante la vida adulta de psicosis, trastornos afectivos y de ansiedad (especialmente trastorno por estrés postraumático, PTSD) abuso de sustancias, trastornos disociativos, trastornos psicósomáticos (mediante procesos crónicos de inflamación) y trastorno límite y antisocial de la personalidad (Caspi y col. 2002; Gunderson, 1996; Gunderson y Lyons-Ruth, 2008; Zanarini y Frankenburg, 1997). Se asocia también con trastornos del control de los impulsos que predispone a personas que fueron abusadas durante la infancia, repitan el patrón de maltrato pero en forma inversa, convirtiéndose ellos mismos en maltratadores, se favorece de esta manera aquello que Fonagy y Target (2005) denominan transmisión intergeneracional del trauma de apego. Se da origen a un círculo vicioso de maltrato que afecta a varias generaciones.

En el presente artículo, se incluyen dentro del concepto de EATs todas aquellas condiciones traumáticas ocurridas antes de los 16 años, perpetradas en forma activa por un cuidador (por lo general emparentado con la persona abusada) que incluyen por ejemplo, diversas formas de abusos sexual (contactos corporales, penetración, caricias, etc.), maltrato psicológico (por ej.: ser víctima reiterada de padres que ejercen violencia verbal y descalificación), maltrato físico con grados diferentes de severidad, el haber sido testigo de violencia reiterada entre los progenitores y otro tipo de experiencias posibles de catalogar como no sexuales o no violentas como el abandono, la pérdida temprana de algún progenitor por enfermedad, el divorcio parental temprano o la sustitución del cuidado parental por otras personas no aptas para

dicho cuidado (Glaser y Frosh, 1997). De esta clasificación provisional, se desprende que existe un gran número posible de EATs las cuales pueden combinarse. De acuerdo a mi criterio, aquello que resulta más importante es la reiteración de las experiencias (cronicidad) y hasta cierto punto que hayan ocurrido tempranamente por la impronta psicobiológica que puede permanecer en el cerebro en desarrollo (períodos críticos).

No obstante, no todas estas experiencias originan trastornos mentales o somáticos, existe la posibilidad de compensación mediante mecanismos de resiliencia que abarca la presencia de vínculos "reparadores" que amortigüen vivencias tan dramáticas. Se considera que un porcentaje de niños que han sufrido EATs no desarrollan psicopatología a menos en lo referido a los trastornos de la personalidad, depresión, alteraciones del apego o del neurodesarrollo (Caspi y col. 2003; Mehta y col., 2009). Esto nos introduce en un apartado que luego veremos, pero precisamente el estudio de la resiliencia comenzó en la década del setenta, en el trabajo con niños que lograban adaptarse a experiencias de estrés (Feder y col., 2009).

El presente artículo se organiza de la siguiente manera: 1) consideración breve del concepto de apego como el marco normal para el desarrollo psicobiológico del niño como mecanismo principal para afrontar el estrés inevitable de la vida; 2) correlación de las EATs con las alteraciones neurobiológicas en el marco de un modelo de neurociencia de sistemas, esto significa suponer el rol de circuitos integrados de procesamiento emocional, cognitivo y de formación de vínculos con la posible traslación a cuadros clínicos específicos; 3) considerar los efectos de las EATs en los niños y en adultos con antecedentes de haber sufrido dichas experiencias; 4) considerar los factores biológicos de protección frente al estrés.

El apego como el principal mecanismo de desarrollo psiconeurobiológico normal

El apego es un sistema conductual que tiene como resultado el logro y la conservación de la proximidad física con otro individuo claramente identificado al que se considera mejor capacitado para enfrentarse al mundo, en este sentido tiene dos características centrales que se observan en casi todas las especies: 1) selectividad y 2) durabilidad (Insel y Young, 2001). La función biológica que se le atribuye es la de protección. Resulta finalmente un organizador central de la experiencia emocional y del desarrollo psicobiológico, de allí que se pueda considerar que ciertas ESTs producen profundas modificaciones de esta forma de vínculo temprano normativo. Bowlby (1998) lo refiere de la siguiente manera: "tener fácil acceso a un individuo conocido del que se sabe que está dispuesto a acudir en nuestra ayuda en una emergencia es evidentemente una buena póliza de seguros, cualquiera sea nuestra edad". La capacidad perceptual de la cría para reconocer a la madre, ocurriría desde el nacimiento mediante un rudimentario procesamiento olfativo y visual en roedores y primates respectivamente (Insel y Young, 2001), pero no se puede considerar una conducta de apego, de acuerdo con Bowlby, hasta que el niño no solo reconoce a la madre sino que tiende a mantener una proximidad física con ella si esta se convierte en la cuidadora principal (alrededor de los 6-7 meses de vida en nuestra especie). Lentamente mediante las diversas conductas de apego se constituye lo que Bowlby denomina modelos de trabajo interno, los cuales podrían ser considerados modernamente como estados representacionales, una serie de memorias de la interacción madre-hijo que organiza las emociones, cogniciones y conductas. El apego o todas aquellas relaciones afectivas que de alguna manera se relacionan con esa conducta (intercambio socioafectivo, afiliación, cuidados maternos, etc.), sirven al establecimiento de sistemas de regulación fisiológica que se activan frente a situaciones de estrés (Nolte y col., 2011).

Es importante señalar que el apego es un proceso de interacción entre el niño y el cuidador. Recién a los tres años, los niños pueden tolerar en mayor medida la ausencia temporal de la madre y comienzan a jugar con otros niños (Bowlby, 1998). Luego de los tres años el niño adquiere mayor seguridad en figuras subsidiarias de apego en ambientes extraños, bajo la condición esencial de que sienta que puede retomar el vínculo con la madre en un breve plazo y debe poder localizarla. Estas observaciones de Bowlby (1998) y otros (Fonagy 1998, Nolte y col., 2001), conducen a pensar el apego en términos de sistemas conductuales que se activan (cuando comienza a registrarse la necesidad de seguridad), hiperactivan (conductas que señalan desesperadamente el anhelo de contacto físico por el estado de tensión en aumento) o se desactivan (cuando el niño se resigna a las fallas del objeto que brinda cuidado y tiende a retraerse emocionalmente como alternativa final para poder sobrevivir). Los investigadores, consideran que el apego es un proceso aparentemente universal presente en todas las culturas (Panksepp y Biven, 2012). Actualmente se conceptualiza al apego desde la investigación neurobiológica bajo el concepto amplio del cerebro social (Adolphs, 2003).

El rol de los neuropéptidos en el procesamiento de las conductas de apego

La oxitocina (OXY) y la arginina vasopresina (AVP) son nonapéptidos que difieren solamente en dos aminoácidos y provienen de un gen separado que deriva de un gen duplicado ancestral común. Resultan dos péptidos ampliamente presentes en la escala animal y que se han conservado a lo largo de la evolución. Se sintetizan sobre el nivel hipotalámico en neuronas largas del núcleo paraventricular y supraquiasmático, estas neuronas magnocelulares proyectan a la neurohipófisis, los péptidos se almacenan allí y son secretados a la circulación general. OXY y AVP tienen importantes funciones reguladoras de la contracción uterina, la eyección de leche durante la lactancia, conservación de agua y sodio y regulación de la tensión arterial respectivamente. No obstante, ambas tienen funciones locales dentro del SNC y las neuronas que las producen proyectan hacia áreas importantes que regulan las emociones y las conductas como núcleos de la amígdala, área septal, hipocampo, sistema olfatorio, corteza prefrontal (CPF), corteza entorinal, núcleo de la estría terminal y regiones de regulación autonómica. OXY y AVP participan tanto de procesos de transmisión sináptica y en transmisión volumétrica mediante difusión hacia regiones cercanas o hacia regiones más alejadas vía el fluido extracelular.

Los estudios de microdiálisis señalan que los estímulos sociales incluyendo la conducta sexual y el estrés liberan OXY y AVP no solo a nivel local, amígdala, hipocampo y área septal lateral.

El rol de la OXY como mediador de conductas prosociales, tiene un claro ejemplo en la inducción de conductas maternantes observadas en roedores que se supone ocurren por la acción de OXY en la región olfatoria. De hecho los estrógenos producen regulación ascendente de ciertos subtipos de receptores a OXY, facilita la liberación de OXY y la interacción con receptores en la amígdala.

Respecto de la respuesta emocional relacionada con ansiedad y temor frente al reconocimiento social, AVP y OXY parecen tener efectos contrapuestos, OXY ejerce acción ansiolítica y antidepresiva, mientras que AVP promueve ansiedad, depresión y respuesta al estrés. Los efectos ansiogénicos de AVP ocurrirían por la acción sobre receptores AVP tipo V1 en regiones de la amígdala que tienen importantes conexiones autonómicas, endocrinas y motoras relacionadas con la respuesta de miedo, mientras que la OXY actuando a través de receptores GABA (ácido gamma-aminobutírico) promueven una señal inhibitoria sobre otros núcleos amigdalinos.

Los estudios farmacológicos y conductuales, indican que la administración intranasal de OXY incrementa la motivación para involucrarse en contactos sociales, ya que mejora las señales sociales mediante el reconocimiento de la expresión facial. Los estudios realizados confirman la actividad de OXY en las relaciones en las cuales está involucrada la confianza social, la empatía y las conductas sociales de cooperación. Ciertos efectos sociales de AVP, también parecen contribuir a la cooperación social y el reconocimiento de claves sociales para establecer relaciones, pero existen diferencias fundamentales en OXY y AVP en la respuesta a las situaciones de estrés social, la AVP incrementa las conductas agresivas en respuesta a estímulos sociales, mientras como se mencionó más arriba OXY favorece en general las conductas sociales (Meyer-Lindenberg y col., 2011; Panksepp y Biven, 2012; Young, 2009).

Circuitos emocionales básicos y su relación con las conductas de apego. Ejecución de patrones conductuales

Panksepp y Biven (2012) comprobaron en animales de experimentación la existencia de siete sistemas básicos de procesamiento de las emociones de origen subcortical: 1) el sistema de búsqueda (*seeking system*); 2) el sistema de distres por separación (pánico); 3) el sistema de deseo sexual; 4) el sistema que media la conducta maternante; 5) el sistema de juego (*play system*); 6) el sistema de agresión defensiva, y 7) el sistema de miedo que interviene en conductas de tipo lucha/huida frente a un peligro. Panksepp considera que al menos seis de ellos se encuentran involucrados con las conductas de apego (sistemas 1, 2, 4, 5 y 7), se desprende como conclusión de la lectura de una de las últimas publicaciones de Panksepp ya citada, que el funcionamiento de dichos circuitos no procesaría adecuadamente las emociones y conductas en perpetradores de traumas hacia otras personas indefensas y que hipotéticamente las EATs alterarían el funcionamiento de los circuitos propios condicionando la base biológica de la transmisión no genética intergeneracional del trauma de apego.

El sistema de búsqueda procesa la exploración del ambiente, conductas que tienen que ver con un estado motivacional y conductas dirigidas a un objetivo, por ej., buscar alimentos para las crías. Se encuentra genéticamente programado para responder en forma no condicionada a los estímulos que provienen de los desafíos de las circunstancias y adversidades de la vida (esta función lo vincula con hipótesis evolucionista). El circuito estimula o inhibe rutinas motoras que han probado ser adaptativas durante la historia evolutiva de la especie. El circuito permite que los animales de experimentación tengan un repertorio de conductas dirigidas a un objetivo y les permite mantener la motivación. Una de estas conductas fundamentales pueden ser aquellas relacionadas con la búsqueda del objeto de apego, por lo cual indirectamente el *seeking system* se relaciona con la formación de los primeros vínculos.

El segundo sistema importante en este tema son los circuitos que procesan el distres de separación (pánico) en conjunto con los que procesan las vínculos de afiliación o vínculos sociales (amor afiliativo, sistema de conducta maternante), este sistema de distres, se pone en evidencia mediante el llanto frente a la separación o de la emisión de vocalizaciones frente a la ausencia del cuidador. Este sistema de procesamiento de afectos, se origina en la sustancia gris periacueductal (PAG por sus siglas en inglés) y proyecta rostralmente hacia el área preóptica, área septal, núcleo de la estría terminal (relacionado con núcleos amigdalinos) y corteza cingulada anterior (ACC) pasando por núcleos talámicos laterales. Se trata de un circuito que utiliza como neurotransmisor a los opioides que de acuerdo con Panksepp disminuyen la respuesta de llanto frente a la separación. La neurotransmisión mediante OXY resulta importante

también, Panksepp señala que la OXY resulta ser el agente más potente para disminuir el estrés de separación.

El tercer sistema denominado sistema de deseo sexual (*Iust*) y el cuarto sistema de cuidado maternal, se superponen de alguna manera con el circuito de alimentación y cuidado de las crías, ambos sistemas utilizan como neurotransmisores a la prolactina, OXY y endorfinas. La hipótesis evolutiva de Panksepp, sugiere que los sentimientos maternos emergen de sistemas más antiguos que mediaban antes solamente deseos sexuales.

La impredecibilidad del cuidado materno y el compromiso del sistema de apego

La fragmentación y la conducta de cuidado no predecible, azarosa o entrópica repercute en el cerebro en desarrollo con posibles consecuencias cognitivas y afectivas promoviendo el origen temprano de enfermedades neuropsiquiátricas que pueden manifestarse en la vida adulta (Baram y col., 2012). Esta impredecibilidad subyace tal vez a la mayoría de las EATs y por eso se la menciona en este apartado.

Por sensibilidad materna en el cuidado, los autores citados más arriba, entienden la capacidad de la madre para percibir en forma precisa las señales provenientes del infante y la capacidad para responder hacia esas señales de forma rápida. La cualidad de la respuesta materna a dichas señales debe tener un grado de consistencia necesaria para satisfacer necesidades vitales de cuidado y supervivencia de la cría.

Las investigaciones de Baram y col., las del grupo de Meaney (2005, 2007) y de Gross y Hen (2004) identifican las conductas maternantes de limpieza y lamido de las crías como las señales sensoriales más importantes para favorecer el desarrollo cerebral temprano. Los estudios de expresión del factor de regulación genética Fos demuestran que las mencionadas conductas maternas activan una red de circuitos neuronales que regulan la respuesta al estrés. Por cierto, los autores consideran que la firma molecular de las crías que reciben adecuado cuidado materno incluye: 1) una reducción sostenida de la secreción de CRF (por sus siglas en inglés *corticotropine releasing factor*) y su expresión génica correspondiente en neuronas del hipotálamo; 2) modificación de la metilación del gen para receptor a glucocorticoides en el hipocampo y mayor expresión consiguiente del receptor. En conjunto, estos cambios conducen a una respuesta más adaptada al estrés a lo largo de la vida. Estas ideas (señalan los autores) sientan las bases neurobiológicas que confirman las investigaciones de Bowlby acerca de las señales maternas como uno de los factores más importantes del ambiente que influyen en el desarrollo cerebral.

El mecanismo central que consideran los autores es la respuesta adecuada al estrés inducida por la constancia y predictibilidad de los cuidados tempranos, estas conductas pueden atenuar la expresión de hormonas relacionadas con el procesamiento del estrés, reducir la respuesta al estrés y conferir resiliencia a la enfermedad depresiva en la vida adulta. Por el contrario la fragmentación y grado de azar de la conducta de cuidado determina menor grado de arborización sináptica en el hipocampo (área CA1) con el consiguiente riesgo de alteraciones cognitivas futuras.

Ciertos procesos de desarrollo neuronal pueden verse influenciados incluso durante la vida intrauterina (Meaney y col., 2007), si bien no se conocen del todo estos procesos en el feto humano, se cree que podría ocurrir vía la percepción del ritmo de los latidos cardíacos maternos por parte del sistema sensorial del feto en desarrollo y por regulación hormonal o cambios en los patrones de respiración.

Por otra parte, los estados de nutrición inadecuada por parte de la madre durante el embarazo (piénsese en madres que abusan de sustancias durante del embarazo o con antecedentes de

trastornos de la alimentación) influyen en el feto en desarrollo condicionando las alteraciones futuras del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) mencionadas que impactan en el crecimiento y densidad del árbol dendrítico en hipocampo. En síntesis, los datos expuestos confirman que los patrones de cuidado materno basados en constancia, predicción y calidad del vínculo ejercen una influencia decisiva en el desarrollo de regiones cerebrales de procesamiento cognitivo y emocional al permitir una respuesta adaptada a situaciones de estrés futuras.

Experiencias adversas tempranas: funcionamiento del eje HPA y carga alostática

Las investigaciones pioneras de Hans Selye (1956) concluyeron con su propuesta del “síndrome de adaptación general”, una respuesta fisiológica repetida que se compone de tres fases: 1° reacción de alarma, mediada por cortisol y catecolaminas que tiende a la restauración del equilibrio; 2° resistencia (resiliencia), se mantiene la adaptación; 3° agotamiento si persiste el estresor o la adaptación fue muy prolongada.

Previamente, Cannon (citado por McEwan, 2003) había llegado a la conclusión del principio de mantenimiento de un estado interno estable: homeostasis (basado en las investigaciones del fisiólogo francés C. Bernard). Se debe también a Selye la distinción entre un nivel de estrés aceptable y saludable, luego de un grado en el cual debido a la prolongación de la fase de agotamiento, el estrés se transforma en patología del cuerpo y de la mente, se alcanza el proceso que McEwan (2000, 2003) definió como carga alostática (véase más adelante). Para comprender estos procesos resulta necesario considerar brevemente la fisiología del sistema HPA. El eje HPA funciona y es regulado de la siguiente manera: las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) cercanas al tercer ventrículo, liberan frente a cualquier tipo de estrés CRF y AVP, CRF facilita la liberación por parte de las células corticotropas de la hipófisis de ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) esta última estimula la liberación de cortisol en humanos y otros primates y corticosterona en roedores (GC) por parte de la glándula suprarrenal que actúa sobre diversos órganos blancos, este circuito está sujeto a *feedback* positivo o negativo en toda su extensión desde la glándula suprarrenal tanto hacia el hipotálamo, pero puede extenderse al hipocampo y la CPF, donde se ha comprobado la existencia de receptores a MR y GC, luego existe un control descendente hipocampo-hipotálamo, CPF-hipotálamo. El sistema puede ser regulado en sentido positivo por parte de citoquinas proinflamatorias: interleuquina 1 (IL-1); IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

A nivel intracelular el acceso de los GC a sus receptores se encuentra determinado por: 1) una globulina fijadora de corticosteroides (CBG), que se une a GC presente en la sangre y líquido intersticial; 2) 11- β hidroxisteroides dehidrogenasa (11 β HSD) que metaboliza cortisol cuando éste ingresa a la célula, y 3) la bomba multiresistente a drogas (MDR) que retira el cortisol de las células. Una vez que el cortisol activa su receptor intracelular, se disocia de este y actúa en el núcleo celular, traslocado al núcleo, el receptor activado tanto interactúa con factores de transcripción por ej. factor nuclear (NF) NF- κ β , o se une en forma directa al ADN de manera de influenciar la transcripción génica y la formación de proteínas, incluido el inhibidor de NF- κ β un potente factor antiinflamatorio (en la figura 1 se presenta un esquema integrado de este proceso). La actividad del eje resulta esencial para comprender la regulación fisiológica de gran número de procesos en los cuales intervienen los GC pero también en el procesamiento del estrés y estados asociados como la depresión, permite comprender cómo se desregula frente a situaciones traumáticas crónicas y da origen a enfermedades médicas asociadas al estrés como artritis reuma-

toide, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer y enfermedades respiratorias las cuales pueden tener como factor de riesgo la acumulación de experiencias adversas durante la infancia (Raison y Miller, 2003).

El eje HPA y las EATs

La investigación actual determinó claramente el rol del eje HPA en la respuesta al estrés como el mecanismo central para mantener procesos de homeostasis dinámica (alostasis). Cuando la respuesta a cierto estresor, se prolonga en el tiempo o no puede ser inhibida se llega a producir la carga excesiva de los sistemas corporales del organismo: sobrecarga alostática (McEwan, 2000, 2003). En síntesis: la alostasis es el proceso que mantiene con vida y funcionando a un organismo, por ejemplo, manteniendo la homeostasis o manteniendo la estabilidad a través del cambio y promoviendo la adaptación y el afrontamiento, al menos por un corto tiempo.

Bajo condiciones que determinan un estado clínico compatible con PTSD, por ej. por la suma de una serie de experiencias adversas de origen temprano, el perfil bioquímico se caracteriza por niveles bajos de cortisol plasmático y eje HPA hipersupresor, de hecho, algunos trabajos comprueban PTSD en víctimas de situaciones traumáticas agudas que al momento del trauma presentaron niveles bajos de cortisol (Delahanty y col., 2000; Yehuda, 2001). Las investigaciones de Raison y Miller (2003) demuestran que un grupo de mujeres con historia de abuso sexual, sin depresión mayor en el momento de la evaluación, presentaban reducción de cortisol plasmático basal, y menor producción de cortisol frente a estímulo por ACTH comparadas con mujeres sin historia de abuso sexual. Estos resultados sugieren que el hipocortisolismo comprobado en las mujeres con historia de abuso puede deberse a una adaptación suprarrenal, a una exagerada respuesta al estrés a nivel de la hipófisis (ACTH) o a nivel hipotalámico (CRF) situación que como se señaló más arriba, contribuye a la sobrecarga alostática.

Otra condición conocida asociada a reducción de la respuesta a GC, pero con niveles plasmáticos altos de cortisol es la depresión mayor, se considera que este desorden afectivo puede tener como factor de riesgo el antecedente de ciertas EATs (Nolte y col., 2011.). Numerosos estudios comprobaron que los pacientes con depresión mayor tomados como grupo, tenían menor respuesta a GC tanto *in vivo* como *in vitro* (Holsboer, 2000; Pariante y Miller, 2001).

El test de dexametasona o su versión más moderna el test de estimulación dexemtasona/CRF comprueban *in vivo* que un porcentaje alto de pacientes obtienen valores elevados de cortisol plasmático y se comportan como no supresores, complementado los estudios *in vivo*, investigaciones *in vitro* comprueban que las células del sistema inmune de los pacientes con depresión mayor evaluados, exhibían menor respuesta a los conocidos efectos inmunosupresores de los GC (Holsboer, 2000). Por lo tanto, dependiendo de diversas variables de interacción gen/ambiente (GxE) en aquellos pacientes que sufrieron EATs, estas se transforman en factor de riesgo para el desarrollo de PTSD con el perfil bioquímico señalado o depresión mayor/estrés crónico con un perfil diferente tanto a nivel de regulación del eje HPA como de las vías de señalización intracelulares de respuesta a GC, aunque tanto PTSD como la depresión mayor, se comportarían como condiciones de baja señalización, ya sea por hipocortisolemia (PTSD, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica) o por reducción intracelular de la respuesta a GC (depresión mayor), clínicamente si hay hipocortisolemia predominarían las manifestaciones clínicas de PTSD y en la depresión mayor (hipercortisolemia) por EATs se asociaría el riesgo de otras condiciones médicas derivadas de falta de respuesta a GG como ciertos tipos

de tumores y enfermedades autoinmunes con componentes inflamatorios (artritis reumatoide, esclerosis múltiple) como fue señalado más arriba (Figura 2) (Miller y col., 2009; Raison y Miller, 2003).

Síntesis de las investigaciones del eje HPA: niños que experimentaron maltrato

Los datos obtenidos para esta síntesis provienen de la excelente revisión de McCrory y col. (2010) la cual se sugiere consultar. Ciertos estudios señalan la existencia de hipercortisolemia en niños que sufrieron maltrato mientras que otras investigaciones no pudieron confirmarlo ya que resultó difícil separar el patrón de hipercortisolemia habitualmente asociado a la respuesta a la depresión mayor y ‘aislar’ el efecto adicional del maltrato como respuesta general al estrés. Se ha podido comprobar en ciertos estudios que adolescentes que sufrieron una posible experiencia adversa debido a depresión posparto severa en sus madres obtenían mayores niveles de cortisol plasmático que reflejaba riesgo de padecer depresión respecto de sus pares que no habían padecido dicha experiencia.

Estudios del eje HPA en adultos que experimentaron maltrato siendo niños

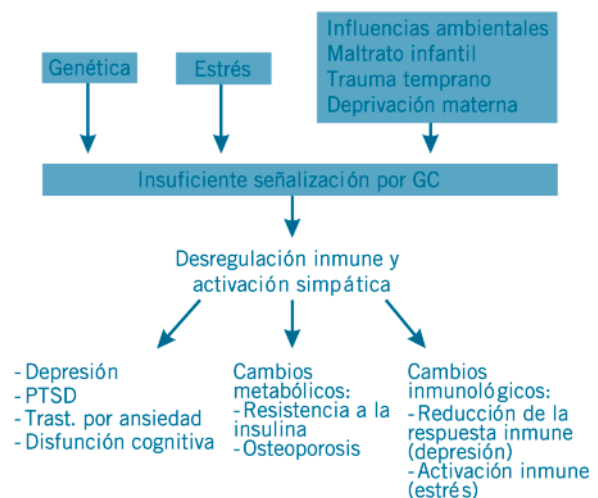
Los estudios señalan una disociación de la actividad del eje HPA y nivel de cortisol en función del desarrollo de PTSD o depresión mayor, hipocortisolemia más eje hipersupresor en la primera condición respecto de hipercortisolemia y eje HPA no supresor en la segunda condición. Resulta posible que el estado de actividad del eje, y en parte la patología resultante refleje distintos estados de adaptación frente a las EATs o diferente momento en la que estas se produjeron, asistiendo un posible marco temporal o período crítico, el cual asociado a otras variables ambientales determinen trastornos que se hacen más evidentes durante la edad adulta.

Cambios volumétricos en el cerebro asociados a estrés y EATs: alteraciones corticales y límbicas, desestructuración parcial de la organización cortical

El estrés repetido (en este trabajo ejemplificado por las EATs) también tiene un impacto sobre la estructura y funcionamiento del cerebro. Dos de ellas, el hipocampo y la amígdala que están ubicadas en la profundidad del lóbulo temporal son claves para la interpretación y la respuesta al estrés. La amígdala se activa en las respuestas de miedo y le da el tono emocional a los

FIGURA 1

Importancia para la psiquiatría de la sobrecarga alostática
Desórdenes relacionados al estrés



Modificado de Raison, C.H. y col. (Am J Psychiatry 2003, 160:1554-1565).

recuerdos, en especial los vinculados a situaciones de temor o pánico (LeDoux, 1998). El hipocampo desempeña un papel en el procesamiento de la memoria de los acontecimientos, llamada memoria contextual o episódica los recuerdos propiamente dichos, que registran el qué, el cuándo, y el dónde de una ocurrencia en la historia personal de un individuo. La amígdala y el hipocampo funcionan en conjunto. Esto tiene una importancia especial en lo que respecta al hipocampo, ya que posee una gran cantidad de receptores para el cortisol, y una situación de estrés está mediada por los glucocorticoides como ya fue señalado. Si el hipocampo se ve afectado por cambios apoptóticos de sus células, se empobrece la capacidad de formar recuerdos contextuales. Tanto en PTSD, como en depresión mayor y en abuso sexual asociado a las dos primeras condiciones se ha comprobado mediante RNM, cierto grado de disminución del volumen del hipocampo (Bremner y col., 1995, 1997; Drevets, 2004). También se ha observado (McEwen, 2000), que las neuronas de la circunvolución dentada se regeneran durante toda la vida adulta, este proceso de "neurogénesis" se ve interrumpido en situaciones de estrés. Sin embargo, la extrapolación de los cambios celulares en hipocampo, deben tomarse con cautela por dos razones principales: 1) los estudios del cerebro *post mortem* en pacientes con depresión no siempre determinaron muerte celular hipocámpal que sí se observó en ratas (de donde proviene la mayoría de los trabajos de la hipótesis de cascada de GC), pero en forma variable en monos reshus (Sánchez y col., 2000); 2) la hipótesis de la vulnerabilidad sostiene que la disminución del volumen del hipocampo es un factor precedente y que conlleva más riesgo de padecer PTSD y no consecuencia del mismo (Gross y Hen, 2004; McCrory y col., 2010). Por otra parte, las investigaciones actuales tienden a centrarse en la respuesta funcional de la amígdala frente a diferentes estímulos ya sea en individuos sanos o en adultos con antecedentes de EATs y diagnóstico actual de PTSD, en esta última condición se reporta el estado de hiperactividad de la amígdala cuando se evocan situaciones traumáticas, respecto de lo que ocurre en individuos sanos relativo al rol de la amígdala en la evaluación de los estados motivacionales, el procesamiento del miedo y en el significado emocional que se le otorga a las distintas expresiones faciales (Adolphs, 2003; De Bellis y col., 2011).

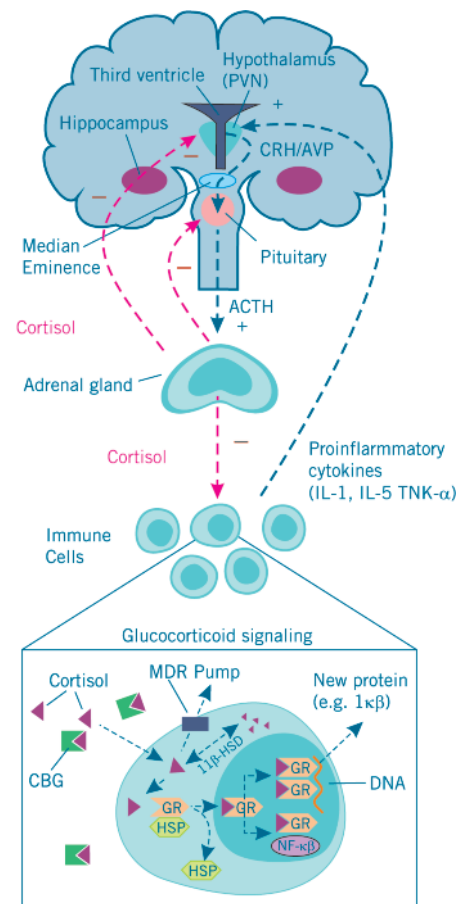
Síntesis de los estudios morfológicos cerebrales en adultos que sufrieron maltrato siendo niños

En la situación más específica del abuso sexual, los trabajos de Bremner (1997) se basaron en la comparación mediante RNM de los hipocampos de 17 adultos con antecedentes de abuso físico o sexual y diagnóstico actual de PTSD vs. grupo control, los hallazgos mostraron disminución de 12 % del hipocampo izquierdo en el grupo experimental, estos hallazgos fueron luego replicados por el grupo de Stein y col. (1997) quienes encontraron reducción del hipocampo izquierdo vs. control en pacientes con historia de abuso y trastorno disociativo y por el grupo de Driessen y col. (2000) quienes observaron además de la disminución del volumen del hipocampo, una disminución leve (cerca al 8 %) del volumen de la amígdala en mujeres abusadas con diagnóstico de trastorno de la personalidad. Sin embargo, los estudios de Teicher y col. (2002, 2004, 2006) en otros centros como el McLean dependiente de la universidad de Harvard y el grupo de De Bellis (2011) no observaron disminución del volumen del hipocampo pero sí de la amígdala. Las respuestas factibles a estas discrepancias resultan de la posible diferencia del tiempo de exposición a la situación de estrés y el grado de desarrollo cerebral en el momento de dichas experiencias, debido a la posibilidad de una ventana temporal de mayor o menor sensibilidad a la acción tóxica de cortisol/CRF. Resulta necesario recordar llegados a este punto que el hipocampo es

una estructura que madura alrededor de los dos o tres años y continua con procesos de neurogénesis probablemente hasta la adultez, mientras que la amígdala tiene un desarrollo más temprano. Los hallazgos empíricos de Andersen y col. (2008) prueban en parte, estas especulaciones, la investigación del volumen del hipocampo, amígdala, volumen de la sustancia gris en la corteza frontal y el área del cuerpo calloso (CC) mediante RNM en mujeres que sufrieron abuso sexual en comparación a 17 mujeres sin abuso, demostró que el volumen del hipocampo se encontraba disminuido en el grupo experimental que sufrió abuso entre los 3-5 años de edad y entre los 11-13 años, el CC se encontraba disminuido entre aquellas que sufrieron abuso sexual entre 9-10 años, mientras que la corteza frontal lo estaba en aquellas que sufrieron abuso entre 14-16 años de edad, esta última evidencia resulta coincidente con los datos que señalan el importante desarrollo y remodelación de la corteza frontal que ocurre durante la adolescencia.

Las investigaciones más recientes se direccionan en el sentido de encontrar nuevas evidencias de daño cortical en regiones no involucradas en forma directa con el lóbulo temporal y en distintas EATs. Las investigaciones de Teicher y col. (2004) marcan un camino muy riguroso para su estudio, encontraron que en un grupo de varones que habían sufrido maltrato o abandono, la zona media del CC era menor respecto del control, esta investigación resulta interesante por tres razones: 1) estudia una población de sujetos masculinos, 2) demuestra el efecto de EATs no sexuales, y 3) comparativamente en las mujeres el efecto más dañino derivaba del abuso sexual y se correlacionaba

FIGURA 2
Regulación de la señalización por glucocorticoides



IL-1: Interleukina-1, IL-6: Interleukina-6, TNF-alpha: Factor de Necrosis Tumoral-alpha, CBG: Globulina Fijadora de Corticoides, MDR: Bomba Multiresistente a Drogas, NF-κβ: Factor Nuclear, Iκβ: Inhibidor del Factor Nuclear.

Modificado de Raison, C.H. y col. (Am J Psychiatry 2003, 160:1554-1565).

también con disminución del volumen del CC. Otro trabajo reciente informó acerca de los efectos del *abuso verbal parental*, luego de investigar mediante cuestionarios de monitoreo de EAT 1271 adultos, los investigadores encontraron 16 pacientes (4 varones, 12 mujeres) compatibles con secuelas de ese tipo de EATs, los pacientes fueron sometidos a un estudio de imágenes mediante difusión de tensor y comparados con 16 controles sanos, los hallazgos fueron los siguientes (Choi y col., 2009): 1) reducción del fascículo arcuato en el giro temporal superior; 2) reducción del cuerpo izquierdo del fornix, y 3) “empaquetamiento” del cíngulo por la cola posterior del hipocampo izquierdo. Las conclusiones que derivan de esta investigación direccionan al lector hacia el reconocimiento de daños en la sustancia blanca, desorganización parcial de la arquitectura cerebral con consecuencias en el desarrollo del lenguaje y riesgo de psicopatología: “depresión, irritabilidad límbica y disociación”. Las investigaciones del grupo de Mehta y col. (2009) resultan también importantes, evaluaron el volumen cerebral in vivo de adolescentes que fueron adoptados en el Reino Unido cuando eran niños procedentes de orfanatos rumanos en los cuales vivían en condiciones traumáticas severas crónicas, por ej.: carencia de juguetes y horas de juego, permanecían largas horas en las cunas sin contacto socioafectivo y eran alimentados en forma automatizada, carente de afecto. Se generó de esta manera un grupo de experimentación para estudiar áreas cerebrales que no finalizan su maduración hasta los tres años y que pueden continuar en la adolescencia como el hipocampo, la amígdala y el CC. Compararon 14 pacientes con historia traumática por privación vs. 11 adolescentes sanos como grupo control, los hallazgos mediante RMN indicaron menor volumen de la sustancia gris y blanca en el grupo experimental (reducción de 15 % y 18 % respectivamente), el volumen del CC y del hipocampo, no diferían en forma significativa respecto del grupo control de adolescentes no adoptados. Los autores hallaron disminución del volumen de la amígdala izquierda que fue el único factor que se pudo correlacionar en forma inversa en función del tiempo de permanencia en el orfanato (a mayor tiempo de estadía en el orfanato, menor volumen de la amígdala izquierda). Esta investigación si bien con número bajo de pacientes, demuestra el efecto perturbador de traumas tempranos, no sexuales, del orden de la privación emocional, en estructuras que procesan estados emocionales y cognición, conductualmente los pacientes afectados, sufrían estados de “cuasi autismo, apego desinhibido, cognición empeorada e inatención/sobreactividad”. Investigaciones más recientes consideran otra vertiente de las EATs y cómo estas pueden afectar la estructura anatómica de la corteza cerebral visual, en esta investigación el grupo de Teicher (Tomoda y col., 2012) evaluaron pacientes vs. control, en adultos que habían sido testigos durante su infancia de violencia entre sus padres, la investigación que se efectuó mediante scan volumétrico de alta resolución, en el grupo experimental, halló adelgazamiento de la corteza visual V2 bilateral, reducción del grosor del polo occipital izquierdo y reducción del giro lingual derecho (BA 18), los autores consideran que las aferencias visuales de esas experiencias traumáticas modificaron en parte la estructura y organización cortical mediante procesos de plasticidad neuronal. Los autores previamente habían hallado resultados similares en pacientes que padecieron abuso sexual, en esta situación adversa las imágenes de alta resolución de RMN demostraron reducción entre el 12-18 % en el grosor de la corteza visual primaria y en la corteza visual de asociación (Tomoda y col., 2009).

CPF y CCA estudios en adultos que sufrieron maltrato siendo niños

Un estudio realizado en una población no clínica con antecedentes de castigos físicos demostró disminución del volu-

men de la CPF dorsolateral y CPF medial derecha (citado en McCrory y col., 2010). Se conoce el rol importante de la CPF en la memoria de trabajo, en la cognición social, en los procesos de mentalización y en el desarrollo del autoconocimiento, alteraciones que pueden observarse en el trabajo clínico con la población de pacientes que sufrieron diversas formas de EATs y desarrollan trastornos afectivos o trastornos de la personalidad. Precisamente una investigación reciente (McCrory y col., 2010) informa acerca de la disminución del volumen de la CCA en pacientes con depresión mayor y antecedentes de abuso sexual correlacionado en forma negativa con niveles de cortisol plasmático y puntaje de una entrevista estandarizada para la evaluación de trauma infantil.

Cuerpo calloso y otros tractos de sustancia blanca

En adultos con antecedentes de EATs se reportó disminución del volumen del cuerpo calloso CC en mujeres adultas respecto del grupo control, los autores hipotetizan que estos daños se correlacionan con las alteraciones del lenguaje y de las emociones observadas en algunas víctimas de maltrato (McCrory y col., 2010).

Experiencias adversas tempranas y epigenesis

La epigenética se define como la ciencia que estudia los cambios heredables (solamente si ocurren en la células germinales) en la expresión genética que no se deben a modificación de la secuencia de ADN. Los procesos epigenéticos pueden involucrar modificaciones químicas en el ADN o en las proteínas que lo “empaquetan” en las células formando los cromosomas, los cambios epigenéticos pueden ser iniciados por factores ambientales (Eccleston y col., 2007). Como ejemplo de esto, podemos mencionar investigaciones realizadas en humanos que intentaban suicidio. Si existía algún factor de riesgo relativo a EATs, mostraban evidencias de alteraciones moleculares tales como hipermetilación en el factor de crecimiento nervioso (GNF) que induce el *binding* de la proteína A dentro de la variante del receptor a glucocorticoides variante 1F, lo cual producía menor expresión de receptores a glucocorticoides en células del hipocampo y como resultado final dificultades en el procesamiento del estrés.

Una cuestión importante que se proponen estudiar los investigadores del trabajo citado, es la amplitud del efecto genético de las experiencias adversas tempranas: si se afecta un grupo amplio de genes candidatos o si el efecto es más reducido sobre ciertos genes, por lo tanto, si será afectado un gran número de procesos o si el efecto será más restringido.

Los resultados del trabajo señalan que las experiencias adversas tempranas afectan el nivel de metilación de varios genes en células del hipocampo. Este estudio comprobó tanto hipermetilación e hipometilación en sitios promotores, lo cual sugiere que la metilación y desmetilación del ADN pueden resultar de la acción de estresores tempranos de carácter traumático, que en este estudio se expresaron en la vida adulta. Tomando estas investigaciones en conjunto, con ciertos experimentos realizados en animales que implicaban trauma temprano como descuido materno de la crías, los autores sugieren que el trauma temprano representa una situación dinámica bidireccional en la metilación de la estructura del ADN. Las experiencias traumáticas, por medio de cambios epigenéticos, comprometerían procesos de plasticidad neuronal y de respuesta al estrés ya que finalmente la vía final alterada compromete la estructura molecular de receptores a GC en el hipocampo, importantes como parte del sistema de regulación de la respuesta al estrés, por lo tanto la segunda relación establecida es entre la respuesta al estrés y el desarrollo de depresión, siendo el suicidio una eventualidad grave posible.

Las experiencias adversas tempranas podrían tener efectos amplios por mecanismos de hiper o hipometilación en regiones promotoras que se correlacionan en forma inversa con la expresión génica a todo lo largo del genoma impactando en los mecanismos de plasticidad neuronal. La investigación llevada a cabo por los autores canadienses, señalan alteraciones de metilación en la región promotora ALS2, lo cual conduce a menor efectividad de la transcripción, este efecto condujo a una menor expresión de ARNm en el hipocampo de aquellos pacientes suicidas y con historia de EATs (Feder y col., 2009; Labonté y col., 2012).

Factores de protección frente a las experiencias adversas tempranas. El papel de la resiliencia

La resiliencia puede definirse como la capacidad activa de una especie para adaptarse satisfactoriamente al estrés agudo, traumas o formas crónicas de experiencias adversas (Feder y col., 2009). Existen varios factores posibles que explican este mecanismo, desde ciertas conductas asociadas a la capacidad de afiliación y construcción de vínculos, pasando por rasgos de carácter relacionados con el optimismo y el predominio de emociones positivas, hasta mecanismos moleculares, genéticos y neurocircuitos involucrados en la capacidad de resistir o recuperarse frente a experiencias traumáticas. En este apartado se focalizará especialmente en los componentes neurobiológicos.

Sistema serotoninérgico y dopaminérgico

El estrés agudo incrementa el *turn over* de serotonina (5-HT) en la amígdala, Nac y CPF de acuerdo con el receptor involucrado, la 5-HT puede originar tanto una respuesta ansiogénica como ansiolítica frente al estrés, la dopamina (DA) se encuentra involucrada en la respuesta a estímulos de recompensa o expectativa de recompensa. Mientras que las respuestas dopaminérgicas suelen reducirse frente a estímulos aversivos como aquellos que pueden provenir de EATs, la disminución de la respuesta DA puede afectar circuitos relacionados con el efecto placentero de los estímulos (circuito hedónico) lo cual facilitaría el displacer crónico y la posible tendencia a la depresión en individuos poco resilientes que sufrieron traumas tempranos (Russo y Nestler, 2013).

Un ejemplo importante de los mecanismos 5-HT (que involucra al mismo tiempo la transcripción génica) es la ampliamente difundida investigación de Caspi y col. en 2003 publicada en *Science* acerca de la relación entre el polimorfismo en la región promotora para la síntesis del transportador de serotonina (5-HTTLPR, por sus siglas en inglés). Dicho artículo ha sido citado más de 2000 veces en el campo de la psiquiatría. Caspi y col. (2003) investigaron una muestra de población de Nueva Zelanda de varones y mujeres de 26 años, encontraron que aquellos individuos portadores de una o dos copias del alelo corto (s/s) respecto de aquellos portadores de alelos largos, codificaban para un transportador de 5-HT con menor actividad biológica, este mecanismo originaba menor eficiencia del transportador para la recaptación de 5-HT del espacio sináptico. Los individuos homocigotas con esta variante genética desarrollaban mayores síntomas depresivos y tendencias suicidas (suicidabilidad) luego de experiencias de vida que implicaban niveles altos de estrés (Feder y col., 2009).

Desde esa fecha hasta 2009 se han publicado mayor número de trabajos en un intento de refutar o confirmar los hallazgos de Caspi (McGuffin y col., 2011). Se concluyó en una situación intermedia entre trabajos que refutaban parcialmente la investigación anterior, mientras otros investigadores confirmaban las hipótesis de Caspi, resultó claro que el sesgo metodológico respecto de los métodos de evaluación de las experiencias adversas (entrevistas autoadministradas frente a entrevistas semi estructuradas administradas por los investigadores) introducían

cambios importantes en las conclusiones. Las primeras refutaban el trabajo de Caspi y col., mientras que las segundas lo confirmaban. El intento de introducir mayor número de variables en la relación GxE respecto de la actividad del transportador, encontró ciertas relaciones interesantes: una de ellas fue que las experiencias estresantes de vida incluyeron el maltrato infantil como paradigma de experiencia adversa temprana, concluyeron que el polimorfismo del promotor variante alelo l/l podía producir cierta protección frente a dichas experiencias traumáticas.

La respuesta conductual y farmacológica a los modelos de estrés, ha sido un área de investigación intensa que abarca variaciones genéticas. Más allá de los estudios realizados en monos Rhesus, sometidos al modelo de separación temprana como iniciador de estrés, los datos en seres humanos voluntarios mostraron que en aquellos individuos portadores de la versión s del transportador, la respuesta de la amígdala derecha evaluada mediante RNMF, era mayor respecto a los portadores l. Las conclusiones preliminares, se orientan hacia una mayor reactividad al ambiente en los portadores s, lo cual permitiría ligar para estudios futuros las variables genéticas, ambientales y la respuesta farmacológica.

Otro estudio de polimorfismo genético relacionado con la actividad catecolaminérgica y la resistencia frente a experiencias traumáticas proviene de las investigaciones realizadas en una de las vías de metabolización enzimática de las catecolaminas. Los investigadores encontraron que la presencia del aminoácido metionina en la posición 158 confería menor actividad funcional de la catecol-o-metil transferasa (COMT), los portadores de esta variante tenían mayor liberación de catecolaminas en respuesta al estrés, mayores niveles de ansiedad, menor grado de resiliencia frente a emociones negativas y mayor reactividad límbica frente a estímulos displacenteros (Feder y col. 2009).

Sistema noradrenérgico:

Las experiencias de estrés, producen mayor frecuencia de disparo de la principal fuente de norepinefrina (NE) dentro del cerebro: el locus coeruleus (LC), la mayor liberación de NE impacta en regiones que regulan las emociones, la conducta ejecutiva, la capacidad de abstracción, el procesamiento de conductas placenteras y las memorias, es decir los circuitos que parten del ATV, hacia la amígdala, Nac e hipocampo (para una descripción detallada de este circuito véase la referencia Russo y Nestler, 2013). Los intentos de administración de antagonistas β adrenérgicos, arrojaron resultados dispares en referencia al tratamiento de PTSD (una de las posibles consecuencias clínicas de las EATs), se observa de acuerdo con Feder y col. (2009) que la capacidad para reducir la actividad del LC puede estar relacionada con animales más resilientes.

Influencias genéticas en resiliencia: cambios en el eje HPA

Ciertos polimorfismos y haplotipos en la codificación del receptor a CRF tipo I, moderan la influencia que el abuso sexual infantil tiene sobre la posibilidad de producir síntomas de tipo depresivos en la edad adulta, ciertos alelos (rs7209436 y rs24940) y haplotipos pueden facilitar un efecto protector mediante la regulación del punto de ajuste y finalización de la respuesta del eje HPA por modificación de receptores a GC y MC. Se encontró que cuatro polimorfismos en el gen que codifica para la proteína "chaperona" que regula la sensibilidad del receptor a GR, interactuaron con la severidad del abuso sexual y la predicción de PTSD en adultos (Feder y col., 2009).

Otros péptidos relacionados con la resiliencia

Neuropéptido (NPY): promueve un efecto ansiolítico, al disminuir los efectos ansiogénicos de CRF en la amígdala, hipocampo e hipotálamo. El factor más importante para la resiliencia

proviene nuevamente de un estado de equilibrio entre las respuesta ansiolíticas/ansiógenicas de NPY y CRF respectivamente durante la situación de estrés (Charney, 2004).

BDNF: los modelos de estrés en roedores producen disminución de la liberación de BDNF en hipocampo (puede ser revertido mediante la administración crónica de drogas antidepresivas, especialmente IRSS), el efecto dual de BDNF se presenta frente al estrés crónico, en esta situación se produce aumento de la expresión de BDNF en el Nac con la posibilidad de generar un fenotipo depresivo, se considera que los animales resilientes no muestran este aumento de BDNF. El mecanismo neurobiológico involucrado puede ser el siguiente: los ratones vulnerables al estrés, muestran mayor frecuencia de descarga de las neuronas DA que hacen *input* desde el ATV hacia el Nac, mayor producción de BDNF y mayores efectos en cascada de BDNF a nivel intracelular en el NAc, activación de receptor TRKB, fosforilación de la proteína AKT y disminución de la señal extracelular de las kinasas 1 y 2 (ERK 1/2). En los animales resilientes, se observa que la regulación ascendente de los canales de K+ voltaje dependientes en la neuronas DA del ATV y de esta manera regulan de forma más fisiológica la liberación de BDNF por disminución de la frecuencia de descarga con el consiguiente menor efecto postsináptico de BDNF.

Discusión

En este artículo se intenta presentar en forma integrada los mecanismos moleculares generales del efecto tanto temprano como tardío (en la adultez) de la EATs, se enfoca luego como dichos mecanismos se relacionan con niveles emergentes de regulación a nivel neurofisiológico y neuroanatomico (procesamiento *bottom-up* y *top-down*). Este artículo no intenta ser una revisión del amplio campo de las EATs, se propone dar cuenta de una visión sistémica de dichas experiencias, las posibles consecuencias para el individuo y los mecanismos mediante los cuales a pesar de haber sufrido EATs algunos no desarrollan patologías severas o bien logran recuperarse a pesar del ambiente particularmente adverso (resiliencia).

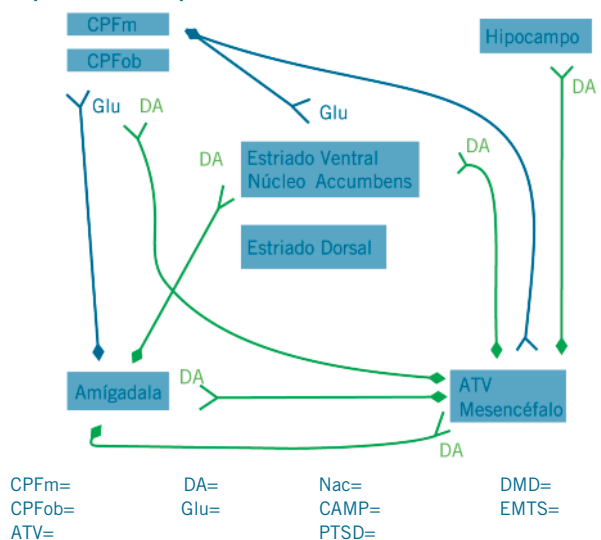
Las EATs afectan sistemas de regulación de la homeostasis, mediante la modificación del punto de ajuste de la actividad de uno de los servomecanismos necesarios para procesar el estrés, el eje HPA, resultado de esto puede originarse hipercortisolemia y exceso de CRF situación que llevaría a posible daño de regiones cerebrales que procesan memoria (hipocampo), funciones ejecutivas y de pensamiento abstracto (CPF), emocionales (circuitos córtico – talámicos - amigdalinos) y aquellos que intervienen en la capacidad del individuo para representar la vida mental en función de creencias, pensamientos, deseos y todos aquellos estados mentales reflexivos acerca de uno mismo y los demás conceptualmente abarcados bajo el concepto de mentalización o teoría de la mente. De lo expuesto más arriba surge la hipótesis que las EATs pueden desorganizar la estructura y el funcionamiento de regiones cerebrales implicadas en estos procesos tales como el núcleo amígdalino, la CPF y las áreas relacionadas con el lenguaje. Se han señalado las evidencias que involucran regiones de la corteza cerebral y el gran centro de conexión entre la áreas representado por el CC, ciertas investigaciones citadas, consideran mediante la comprobación por imágenes la disminución del volumen de la CPF, por lo tanto, resulta posible una dificultad tanto para representar, simbolizar y verbalizar experiencias adversas crónicas y muy severas como las que podrían resultar del abandono temprano y posterior crianza sustituta carente de afecto o el haber estado expuesto durante largo tiempo a un ambiente familiar altamente hostil y violento. La desorganización cortical que deviene de estas experiencias tiene particular interés ya que impactan en sistemas que se encuentran en desarrollo como ocurre durante los primeros

años de vida y luego en la adolescencia, se desprende de las alteraciones descritas el compromiso posible de la cognición (memoria y pensamiento en términos generales) y del procesamiento emocional dos de las tres grandes salidas de procesamiento de la mente (y el cerebro). Las consecuencias clínicas que derivan de estas experiencias, se pueden considerar factores de riesgo ambientales para el desarrollo de trastornos mentales severos: 1) trastorno depresivo; 2) trastorno por ansiedad; incluido sus dos mayores exponentes el PTSD y el trastorno por estrés agudo; 3) trastornos de la personalidad y 4) psicosis. Todos estos desórdenes pueden complicar aún más aquello que fue dañado dando lugar a un proceso intergeneracional que perpetua las situaciones adversas e impacta en el nivel psicosocial.

Resulta interesante considerar, no obstante, que un porcentaje no determinado de individuos podrían recuperarse ya sea por la capacidad de autoregulación de los sistemas afectados (véase apartado sobre resiliencia) o más frecuentemente por la presencia de vínculos que “reparen” las EATs como sugieren los trabajos de Meaney (2005, 2007) y Gross (2004) respecto de la alta conducta maternante como una condición necesaria para regular el sistema HPA en forma adecuada frente al estrés. Los cambios genéticos de acuerdo con los trabajos de Caspi se “convierten” en un buen protector frente al riesgo de suicidio si algunos individuos presentan polimorfismos que faciliten el funcionamiento efectivo de la bomba de recaptación de 5-HT. Las evidencias parecen concluir que un buen vínculo temprano contribuye a regular la respuesta balanceada de los sistemas de estrés, especialmente el eje HPA y la regulación de la liberación de CRF y el efecto de este péptido sobre el nivel del hipocampo y la CPF, la actividad de cortisol parece ser también de gran importancia, ya sea por exceso de señalización (y consiguiente falla en la finalización de la respuesta al estrés) como defecto en la señalización y consiguiente dificultad para procesar el estrés no se podría inhibir la actividad de mediadores inflamatorios que favorece el desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes. El efecto de las EATs, afecta al cuerpo/mente y continúa mediante una forma de transmisión no genética que puede afectar a sucesivas generaciones, resulta primordial reconocer sus efectos para lograr tratamientos adecuados.

FIGURA 3

Representación esquemática del sistema neuronal de resiliencia



CPFm= CPFob= ATV= DA= Glu= Nac= CAMP= PTSD= DMD= EMTS=

-Neuronas DA → “Lectura” de expectativas de recompensa
 → Frecuencia de descarga en función de la predictibilidad de recompensa. Falta una proyección GLU de Hipocampo a accumbens
 -Estrés agudo y crónico → Inducción de la transcripción en Nac de la proteína de Rta. de fijación relacionada en CAMP que facilita un estado de anhedonia persistente en PTSD y DMD (condiciones asociadas a EMTS).

Bibliografía

- Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(3):165-78.
- Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20(3):292-301.
- Baram, TZ, Davis EP, Obenaus A, Sandam CA, Small SL, Solodkin A, et al. Fragmentation and unpredictability of early-life experience in mental disorders. *Am J Psychiatry* 2012;169(9):907-15.
- Bateman A, Fonagy P. Psychotherapy for borderline personality disorder. Mentalization-based treatment. New York: Oxford University Press Inc.; 2004.
- Bowlby J. *El apego y la pérdida*. 1. El apego. Barcelona: Paidós; 1998.
- Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152 (7):973-81.
- Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in post-traumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse – a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997;41(1):23-32.
- Callaghan BL, Graham BM, Li S, Richardson R. From resilience to vulnerability: mechanistic insights into the effects of stress on transitions in critical period plasticity. *Front Psychiatry* 2013;4:90.
- Cannon WB. *The wisdom of the body*. New York: WW Norton & Co, Inc; 1932.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297:851-854.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
- Cassidy J, Shaver PR. *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications*. New York: The Guilford Press; 2008.
- Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004;161:195-216.
- Choi J, Jeong B, Rohan ML, Polcari AM, Teicher MH. Preliminary evidence for white matter tract abnormalities in young adults exposed to parental verbal abuse. *Biol Psychiatry* 2009;65(3):227-34.
- De Bellis MD, Spratt EG, Hooper SR. Neurodevelopmental biology associated with childhood sexual abuse. *J Child Sex Abuse* 2011;20(5):548-87.
- Diessen M, Herrmann J, Stahl K, Zwaan M, Meier S, Hill A, Osterheider M, Petersen D. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1115-22.
- Delahanty DL, Raimonde AJ, Spoonster E. Initial post-traumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol Psychiatry* 2000;48(9):940-7.
- Drevets WC. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2004;6(2):199-216.
- Eccleston A, DeWitt N, Gunter C, Marte B, Nath D. Epigenetics [Editorial]. *Nature* 2007;447(7143):395.
- Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(6):446-457.
- Fonagy P. An attachment theory approach to treatment of a difficult patient. *Bull Menninger Clin* 1998;62(2):147-169.
- Fonagy P, Target M. Attachment, trauma and psychoanalysis: Where psychoanalysis meets neuroscience. IPA 44th Congress on Trauma: New Developments in Psychoanalysis; 2005 July 28. Rio de Janeiro, Brazil.
- Fonagy P, Bateman AW. Teoría del apego y modelo orientado a la mentalización del trastorno límite de la personalidad. En: Oldham JM, Skodol AE, Bender DS, editors. *Tratado de los trastornos de la personalidad*. Barcelona: Elsevier Doyma SL; 2007. p.189-209.
- Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress response in the rat. *Science* 1999;286:1155-1158.
- Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. In: Frith CD, Wolpert D; editors. *The neuroscience of social interaction. Decoding, imitating, and influencing the actions of others*. New York: Oxford University Press Inc.; 2003. p.45-75.
- Glaser D, Frosh S. *Abuso sexual de niños*. 1a ed. Barcelona: Paidós; 1997. p. 18-34.
- Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:545-552.
- Gunderson JG. The borderline patient's intolerance of aloneness: insecure attachments and therapist availability. *Am J Psychiatry* 1996;153(6):752-8.
- Gunderson JG. Disturbed Relationships as a Phenotype for borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatric* 2007;164:1637-40.
- Gunderson JG; Lyons-Ruth K. BPD'S Interpersonal Hypersensitivity Phenotype: A Gene-Environment-Developmental Model. *J Personal Disord* 2008;22:22-41.
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:693-710.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;23 (5):477-501.
- Hopfield JJ. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79:2554-8.
- Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(2):129-36.
- Ito Y, Teicher MH, Glod CA, Ackerman E. Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: a quantitative EEG study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10(3):298-307.
- Labonté B, Suderman M, Maussion G, Navarr L, Yerko V, Mahar, I, et al. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(27):722-731.
- Labonté B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Volodymyr Y, Mahar I, et al. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(7):722-731.
- LeDoux J. *The emotional brain. The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Touchstone;1998.
- McCrorry E, De Brito SA, Viding E. Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(10):1079-95.
- McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:108-124.
- McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry* 2003;54(3)200-7.
- McGuffin P, Alsabban S, Uher R. The truth about genetic variation in the serotonin transporter gene and response to stress and medication. *Br J Psychiatry* 2011;198(6):424-7.
- Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity. *Trends Neurosci* 2005;28(9):456-63.
- Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 2007;13(7):269-77.
- Mehta MA, Golemboski NI, Nosarti C, Colvert E, Mota A, Williams SCR, et al. Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: The English and Romanian Adoptees Study Pilot. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(8):943-51.
- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(9):524-38.
- Miller GE, Chen E, Fok AK, Walker H, Lim A, Nicholls EF, et al. Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(34):14716-21.
- Nolte T, Guiney J, Fonagy P, Mayes LC, Luyten P. Interpersonal stress regulation and the development of anxiety disorders: an attachment-based developmental framework. *Front Behav Neurosci* 2011;5 55.
- Panksepp J, Biven L. *The archeology of mind: Neuroevolutionary origins of human emotions*. New York: W.W. Norton; 2012.
- Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001;49(5):391-404.
- Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9):1554-65.
- Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14:609-625.
- Sánchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci* 2000; 20(12):4657-68.
- Selye H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill; 1956 revised ed.
- Sharp C, Fonagy P, Allen JG. Posttraumatic stress disorder: a social-cognitive perspective. *Clin Psychol Sci Pract* 2012;19:229-240.
- Siegal M, Varley R. Neural systems involved in 'Theory of mind'. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(6):463-417.
- Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 1997; 951-959.
- Teicher MH. Scars that won't heal: the neurobiology of child abuse. *Sci Am* 2002; 286(3):68-75.
- Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis C, Giedd JN, Andersen SL. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatry* 2004;56:80-5.
- Teicher MH, Samson JA, Polcari A, McGreenery CE. Sticks, stones, and hurtful words: relative effects of various forms of childhood maltreatment. *Am J Psychiatry* 2006;163 (6):993-1000.
- Tomoda A, Navalta CP, Polcari A, Sadato N, Teicher MH. Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biol Psychiatry* 2009; 66(7):642-8.
- Tomoda A, Polcari A, Anderson CM, Teicher MH. Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood. *PLoS One* 2012;7(12):e52528.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:397-409.
- van Winkel, R, van Nierop M, Myin-Germeys I, van Os J. Childhood trauma as a cause of psychosis: linking genes, psychology, and biology. *Can J Psychiatry* 2013;58(1):44-51.
- Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 17):41-6.
- Yehuda R. Neuroendocrinology of trauma and posttraumatic stress disorder. In: Yehuda R. *Psychological trauma*. Washington DC: American Psychiatric Press, Inc; 1998.
- Young LJ. Being human: love: neuroscience reveals all. *Nature* 2009; 457: 148.
- Zanarini M, Frankenburg F. Pathways to the development of borderline personality disorder. *J Personal Disord* 1997; 11(1):93-104.

Nuevos blancos terapéuticos en el tratamiento de las depresiones resistentes: Moduladores glutamatérgicos

New Therapeutic Targets in the Treatment of Resistant Depression: glutamatergic modulators

Dr. Alejandro Sayús

Médico Especialista en Psiquiatría y Psicología Médica
Magíster en Psiconeurofarmacología Universidad Favaloro
Integrante del Grupo de Psicofarmacología FEFYM
Peña 2225 2º "C" CABA CP1126 TE: 4805-1179
alejandrosayus@hotmail.com

Fecha de recepción: 28 de marzo de 2014

Fecha de aceptación: 5 de mayo de 2014

Resumen

Dentro de los trastornos del estado de ánimo, los trastornos depresivos son padecimientos generalmente recurrentes que tienen, según las estadísticas, una prevalencia anual de un 3 % a un 6 % en la población. Desde la década de los 60' la hipótesis aminérgica de Schildkraut y posteriores, establecieron que las depresiones estaban vinculadas a alteraciones en la neurotransmisión catecolaminérgica y serotoninérgica. Los fármacos antidepresivos apuntaron a esas disfunciones pero las dificultades terapéuticas, retraso en el inicio de la acción y limitaciones en la eficacia, llevaron a la búsqueda de otras posibilidades, que surgieron de las investigaciones sobre la neurotransmisión glutamatérgica. En modelos animales se descubrió en los comienzos de los 90' la acción antidepresiva de los fármacos que antagonizaban la neurotransmisión de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). El objetivo de este trabajo se orienta a establecer los fundamentos de la teoría glutamatérgica de las depresiones y a describir los fármacos que potencialmente podrían utilizarse en la clínica.

Palabras clave

Neurotransmisión glutamatérgica – Ketamina – Depresiones resistentes – Antagonistas NMDA – Moduladores mGlu2/3, mGlu5, mGlu7 – Ampakinas – Transportador EAAT-2 – Intercambiador cistina / glutamato xc.

Abstract

Depressive disorders are usually recurrent diseases that, according to statistics, affects from 3 % to 6 % of the population. Since the early '60s the Schildkraut aminergic hypothesis and subsequent, established that depressions were associated with alterations in catecholaminergic and serotonergic neurotransmission. Antidepressant drugs aimed at these dysfunctions but the therapeutic difficulties, delayed onset of action and efficacy limitations, led to the search of other possibilities that emerged from the research on glutamatergic neurotransmission. In animal models it was discovered in the early 90's the antidepressant action of drugs antagonized the NMDA receptor neurotransmission. The objective of this work is aimed at establishing the foundations of the glutamatergic theory of depressions and describe drugs that potentially could be used in the clinic.

Keywords

Glutamatergic neurotransmitter – Ketamine – Resistant depression – NMDA antagonists – mGlu2/3, mGlu5, mGlu7 Modulators – Ampakines – EAAT-2 Transporter – Cystine / Glutamate Exchanger xc.

Sayús, Alejandro. "Nuevos blancos terapéuticos en el tratamiento de las depresiones resistentes: Moduladores glutamatérgicos". *Psicofarmacología* 2014;86:19-29.

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

Introducción: Hipótesis glutamatérgica de las depresiones

La acción excitatoria del glutamato en el SNC fue investigada en 1954 por Hayashi y en 1959 por Curtis, pero recién en 1979 Evans y colaboradores descubren los receptores NMDA como blancos del glutamato, adquiriendo éste el *status* de neurotransmisor (Watkins, 2000; Davies y col., 1979). A partir de la década de los noventa se pudieron vislumbrar

los mecanismos involucrados en la mejoría del estado del ánimo provocada por fármacos que modificaban la neurotransmisión glutamatérgica, al observar que los antagonistas NMDA (Trullas y Skolnick, 1990) mostraban efectos antidepresivos. Dicha hipótesis explicaba retrospectivamente el porqué de la observación casual de la mejoría del estado de ánimo de pacientes tuberculosos tratados con D-cicloserina,

antibiótico antituberculoso, del que luego se descubriera su acción agonista parcial del sitio de la glicina (Crane, 1959). Estudios posteriores han dado lugar a la integración de la señalización intracelular con los mecanismos de expresión génica, factores neurotróficos, neurogénesis, remodelación neuronal y de circuitos, conjunto que se reúne bajo la hipótesis de la neuroplasticidad. Pero la neuroplasticidad puede ser adaptativa, como la inducida por el estrés, la actividad física y los antidepresivos, o maladaptativa, representada en los modelos animales de estrés, de daño neuronal y en los trastornos del estado de ánimo, en los que el estudio de neuroimágenes en pacientes depresivos la ha puesto de manifiesto. Existen crecientes evidencias de que una señalización glutamatérgica aberrante está asociada con cambios maladaptativos en los circuitos excitatorios, en los que se pueden describir alteraciones citoarquitecturales, volumétricas e histopatológicas, tanto en evaluaciones *post mortem* como en resonancia magnética nuclear (RNM) de pacientes depresivos.

En los modelos animales de estrés ambiental se puede advertir:

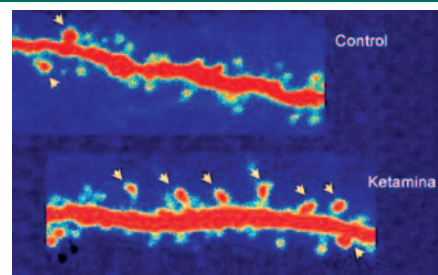
- incremento de la liberación de glutamato
- reducción del ciclo glial del glutamato
- alteración de la transmisión sináptica en áreas límbicas y corticales
- atrofas dendríticas
- reducción de espinas sinápticas
- reducción volumétrica cortical

En pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y depresión bipolar (DB), en estudios *post mortem*, se hallaron niveles elevados de glutamato (Hashimoto y col., 2007; Lan y col., 2009) asociados a reducciones del número y densidad de células gliales, predominantemente oligodendrocitos. También se han encontrado niveles bajos de proteína fibrilar ácida (GFAP) en astrocitos (Benasr y Duman, 2008) y disminución de los transportadores de aminoácidos excitatorios 1 y 2 (EAAT 1- EAAT 2) astrocíticos, con incremento del glutamato extrasináptico (Choudary y col., 2005). Se han observado decrecimientos del volumen de la corteza orbitofrontal, cingulada anterior, y en menor medida de la corteza pre-

frontal (CPF), hipocampo y estriado, por reducción de células gliales y atrofia de neuronas (Rajkowska y col., 1999). Se detecta además, inhibición de la neurogénesis en el hipocampo, con atrofia y retracción de dendritas y de espinas en el área hipocampal CA3 (Duman, 2004). Y por otro lado, contrastando con lo que ocurre en otros territorios, se advierte un aumento del tamaño de las dendritas y de las espinas en neuronas de la amígdala (Vyas y col., 2002). Consecuente con el estado de estrés, se ha visto que niveles altos de corticoides incrementan la liberación de glutamato extracelular. En las ratas el estrés agudo incrementa el número de los receptores NMDA y de los receptores alfa-amino-3-hiroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA) en neuronas piramidales, e iguales efectos los produce la corticosterona *in vitro*. Sin embargo, el estrés repetido reduce los receptores NMDA y AMPA. Conjuntamente con bajos niveles de los EAAT 2 acontece una reducción del *clearance* de glutamato asociado a una activación de los receptores de glucocorticoides, lo que perpetúa un estado disfuncional (Sanacora y col., 2008).

El bloqueo parcial de la neurotransmisión NMDA como blanco para efectos antidepresivos. La ketamina como fármaco modelo
La ketamina, un derivado de la fenciclidina sintetizado en

FIGURA 2

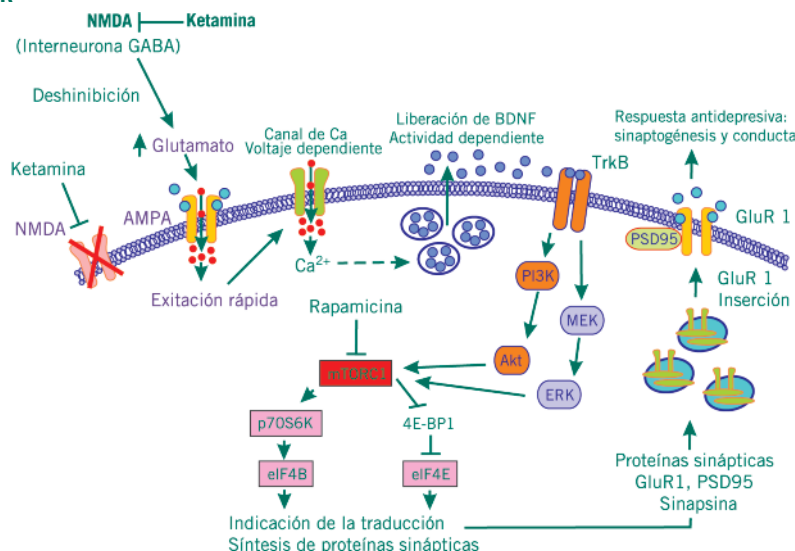


Las espinas sinápticas brotaron en las ratas a las pocas horas de recibir la ketamina (flechas). Por el contrario, un menor número de espinas se desarrollaron en las neuronas de las ratas de control que no recibieron el fármaco. Las imágenes corresponden a microscopía de excitación de dos fotones y muestran las dendritas de las neuronas en la corteza prefrontal de la rata.

Modificado de Duman R, Aghajanian R. Yale Scientific Magazine 2012.

FIGURA 1

Vías de señalización mTOR



Modificado de Duman R. 2012

1962 en el laboratorio Parke Davis, farmacodinámicamente es un antagonista parcial no competitivo, no selectivo, que actúa sobre el sitio sigma del canal de los receptores NMDA, donde también lo hacen la dizocilpina y la fenciclidina. Su uso terapéutico como anestésico general disociativo (ampliamente utilizado en medicina veterinaria) con propiedades hipnóticas, analgésicas y amnésicas, requiere dosis mayores que las necesarias solamente como analgésico, las que tienen que ser suficientes para actuar sobre las neuronas del asta posterior de la médula, a lo que se agrega su acción sobre los receptores opioides mu y kappa. Su acción inhibitoria sobre receptores nicotínicos estaría vinculada a los efectos amnésicos y disociativos, y la unión al sitio profundo de los receptores NMDA con alto atrapamiento y el bloqueo de canales de potasio presinápticos a síntomas psicotomiméticos (Bartschat y Blaustein, 1986). Incrementa la neurotransmisión dopaminérgica (DA) y noradrenérgica (NA) debiendo ser más estudiada su acción sobre el sistema serotoninérgico (5HT) (El Iskandarani, 2014). El uso empírico de la ketamina como antidepresivo surgió hace más de 20 años, buscando efectos antidepresivos más rápidos en pacientes con riesgo suicida (Price y col., 2009), y en otros con trastornos refractarios a los fármacos tradicionalmente usados, lo que llevó a la realización de algunos ensayos terapéuticos controlados. Pero los efectos psicotomiméticos y los riesgos de adicción hicieron que su aplicación quedara limitada al uso experimental.

Los descubrimientos y las investigaciones, en especial los de la última década, han posibilitado poner de manifiesto las potenciales acciones farmacológicas subyacentes al efecto antidepresivo de la ketamina. Esencialmente involucran un incremento de la neuroplasticidad, en particular de la sinaptogénesis por la vía de un aumento de la señalización glutamatérgica, activación de la *mamalian target of rapamicine* (mTOR), mayor producción de factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), regulación de la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3beta) y cambios en la función inmune y el ciclo circadiano.

En la CPF incrementa los niveles de glutamato sináptico por inhibición de los receptores NMDA de las interneuronas gabaérgicas, desinhibiendo la neurotransmisión glutamatérgica, que especialmente involucra a los receptores AMPA, y que además tiene por consecuencia un rápido incremento de la neurotransmisión catecolaminérgica (30 minutos) (Moghaddam y col., 1997; Homayoun y Moghaddam, 2007). Un aumento en la proporción de los receptores AMPA/NMDA se da como consecuencia del bloqueo NMDA, con un predominio de la neurotransmisión a través de la *up regulation* de

los receptores AMPA, observada en el hipocampo de ratas (Tizabi y col., 2012). Pero este resultado surge de una cadena que en forma inmediata a la mayor neurotransmisión AMPA permite, por despolarización, mayor ingreso de Ca²⁺ a través de canales voltaje dependientes, que lleva a una mayor excitación de BDNF y a la estimulación de los receptores de tropomiosina relacionada con quinasa B (TrkB) y su dominio intracelular tirosina quinasa. La señalización cascada abajo, sucintamente, incluye la fosforilación de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) - serina treonina quinasa (Akt o proteína-quinasa B, PKB), y de la proteína-quinasa regulada por señal extracelular (ERK). Tanto Akt como ERK están involucradas en la regulación de la síntesis de proteínas sinápticas (Legutko y col., 2001; Kavalali y Monteggia, 2012), y de manera indirecta, por su acción fosforilante sobre una serina-treonina quinasa a la que activan, la mTOR, que tiene la propiedad de desinhibir factores de traducción. La acción fosforilante de la mTOR sobre una proteína-quinasa ribosomal, la p70S6K, desencadena la acción de esta sobre el factor eucariótico de iniciación 4B (eIF4B). Pero también la mTOR fosforila e inactiva a la proteína 1 ligada al factor de iniciación 4E (4E-BP1), reduciendo su afinidad por el factor eucariótico de iniciación 4E (eIF4E), liberando su acción. Ambos factores, eIF4B y eIF4E, facilitan la unión del ARN mensajero (mRNA) a los ribosomas para iniciar la traducción (Raught y col., 2004), cuyo resultado es la producción de proteínas sinápticas: proteína de la densidad post sináptica 95 (PSD95), receptores AMPA subunidad GluA1, y sinapsina (Duman y Voleti, 2012) (Figura 1).

Otra de las consecuencias de la actividad de la Akt y de la p70S6K es la inhibición de la GSK3beta, lo cual lleva a un aumento del BDNF.

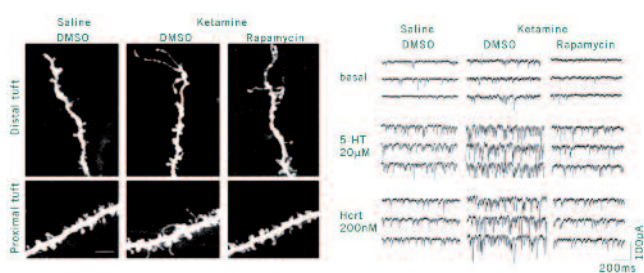
El pico de expresión de las proteínas sinápticas se logra luego de 2 a 6 horas de administrada la ketamina, y el incremento de la densidad de las espinas sinápticas se alcanza a las 24 horas (Li y col., 2011) (Figura 2).

La importancia de la vía mTOR, de la p70S6K y la del factor eIF4B especialmente, parecen ponerse en evidencia como consecuencia de un estudio en CPF *post mortem* donde se destaca una significativa reducción de sus expresiones en sujetos con padecimiento de trastorno depresivo mayor comparados con sujetos control (Jernigan y col., 2011). Se ha reportado una significativa disminución de Akt1 en CPF de suicidas (Karege y col., 2007; Dwivedi y col., 2010). Asimismo el tratamiento crónico con fluoxetina induce la hiperfosforilación del eIF4E en cerebros de ratas (Dagestad y col., 2006), a diferencia de la rápida acción de la ketamina. Cabe destacar que la mTOR puede formar dos complejos mTORC1 y mTORC2 definidos por la presencia de una proteína reguladora que aparece vinculada a la primera de ellas y que es necesaria para la rápida acción inhibitoria de la rapamicina sobre los efectos de la ketamina, a diferencia del efecto parcial y lento que ejerce la rapamicina sobre mTORC2 (Sarbassov y col., 2006) (Figura 3).

También los efectos de la ketamina pueden ser suprimidos a través de dos antagonistas competitivos de los receptores AMPA, NBQX (dinitroquinoxalina-diona) y CNQX (ciannitroquinoxalina-diona) en ensayos con animales (Li N y col., 2010). La rapamicina no produce efectos tóxicos sobre las neuronas y su acción como agente inmunomodulador en pacientes transplantados no ha dado efectos significativos sobre el SNC

FIGURA 3

Efectos diferenciales de la ketamina sobre dendritas con y sin rapamicina



Modificado de Li N. 2010.

(Kuypers, 2005). Sí tiene actividad sobre condiciones patológicas, como es el caso de la reducción del desarrollo de los astrocitos en la esclerosis tuberosa, con disminución de las convulsiones (Franz y col., 2006).

La ketamina no solo incrementa la exocitosis del BDNF sino que aumenta su producción de manera muy rápida, consecuente con la inhibición de los receptores NMDA, los cuales mantienen activo al factor eucariótico de elongación 2 quinasa (eEF2K). Al estar inhibida esta quinasa, desfosforila y pone en funcionamiento al factor eucariótico de elongación 2 (eEF2) encargado de acelerar la traducción del BDNF. Se ha sugerido que los portadores de un polimorfismo de nucleótido simple (SNIPs) Val66Met del BDNF no serían respondedores a la ketamina (Laje y col., 2012).

La ketamina tiene efectos antiinflamatorios por acción directa sobre citoquinas e indirecta involucrando la vía de las kinureninas. Reduce la interleukina-6 (IL-6) y tiene un efecto supresor sobre el lipopolisacárido (LPS) inductor del factor de necrosis tumoral (TNF alpha), y de esta manera, al reducir sus actividades estimulantes, limita la actividad de la indolamina-mono-oxigenasa (IDO) y de la kinurenina-mono-oxigenasa (KMO), enzimas que conducen a la producción de ácido quinolínico. Además, la ketamina inhibe la excesiva actividad del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-kB) (Welters y col., 2010) y provoca efectos antioxidantes a través de *up regulation* de la hemo-oxigenasa 1 (Hoetzel y Schmidt, 2010).

Niveles elevados de ácido quinolínico asociados con aumento de IL-6 se los ha encontrado en el LCR de pacientes que han llevado a cabo intentos de suicidio, evidenciando fenómenos inflamatorios, y el incremento de este ácido, un agonista del receptor NMDA, se correlaciona con alta puntuación en la escala de tentativa suicida (Erhardt y col., 2013). El ácido quinolínico es un producto final del metabolismo del triptófano, y sus efectos están vinculados con algunas características de la depresión: enlentecimiento motor, déficit cognitivo y dificultades en el aprendizaje (Martin, 1993; Fedele y Foster, 1993). Solamente puede ser producido por células de la microglía (macrófagos y monocitos), y existen evidencias de su incremento en corteza cingulada anterior subgen-

ual y en corteza cingulada anterior central, ambas con alta densidad de receptores NMDA, en estudios *post mortem* de pacientes con TDM que se suicidaron (Steiner y col., 2011). Se hipotetiza que la ketamina provoca cambios rápidos en la expresión de genes del reloj circadiano a través de la inhibición del complejo CLOCK:BMAL 1, y son conocidas las consecuencias de las alteraciones de los ritmos circadianos que forman parte de los síntomas de los trastornos depresivos: alteraciones del sueño, de la secreción hormonal, de la temperatura, etcétera.

Así mismo, cabe destacar que las terapéuticas basadas en la luminioterapia y en la privación del sueño también modifican el reloj circadiano (Bunney y Bunney, 2012). Los efectos de la ketamina sobre el ritmo circadiano podrían estar en juego en la rápida respuesta terapéutica. En este efecto parece estar relacionada la GSK 3beta, pero existen dudas sobre si es ese el único mecanismo, o el fármaco tiene otras vías de acción (Bellet y col., 2011).

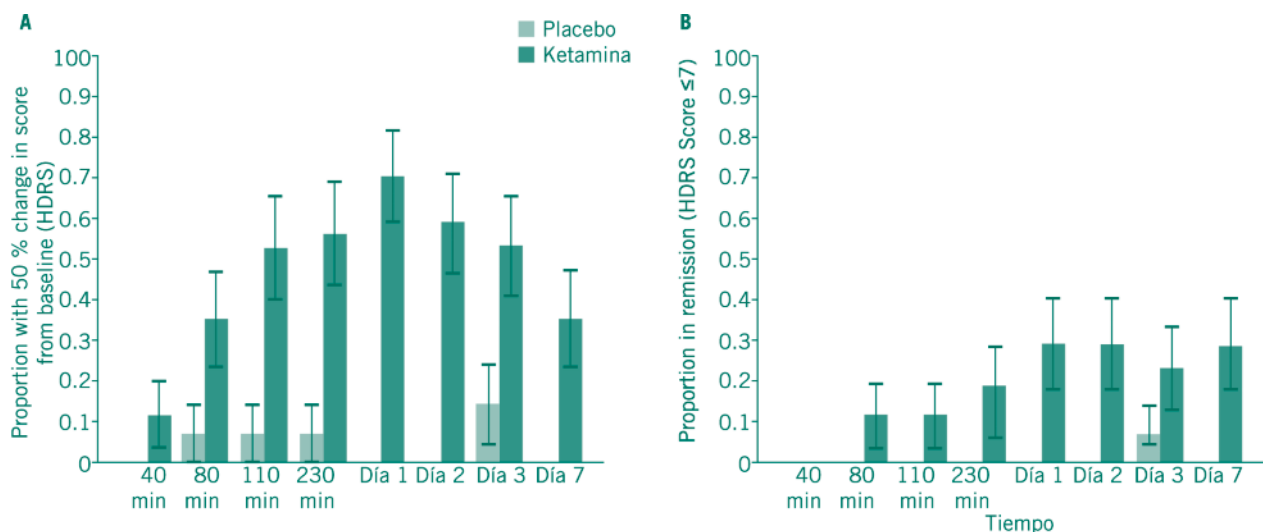
Ensayos clínicos con ketamina en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y depresiones bipolares resistentes

Luego de ensayos preclínicos con ketamina, en el año 2000 se publicó el primer estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, llevado a cabo por Berman y col. (2000), sobre 7 sujetos con TDM. Le han seguido a este otros estudios de iguales características, el de Zárata y col. (2006), sobre 17 pacientes, el de Valentine y col. (2011), con 10 pacientes, y dos estudios de pacientes con depresiones bipolares, el de Diazgranados y col. (2010), con 17 pacientes, y el de Zárata y col. (2012), con 14 pacientes. Hasta el año 2012, entre estudios abiertos y controlados publicados, han participado 163 pacientes. En general puede decirse que los estudios muestran resultados semejantes.

Uno de ellos, el de Zárata y col. del año 2006, puede darnos cuenta, a pesar del bajo número de pacientes incluidos en la muestra, de las características de la respuesta antidepresiva con el uso de ketamina. Luego de un período de dos semanas libres de fármacos, 18 pacientes con TDM resistente, con un promedio de 5,7 fármacos ensayados previamente, incluida terapia electroconvulsiva (ECT), recibieron infusiones I.V. de

FIGURA 4

Proporción de respuestas y remisiones en el curso temporal



Modificado de Zárata C. 2006.

0,5 mg/kg ketamina o de solución salina durante 40 minutos de acuerdo con una distribución aleatorizada, doble ciego. Por ser un estudio de diseño cruzado, a la semana siguiente se repitió la misma administración, completando el suministro de ketamina a quienes no la habían recibido, y lo mismo con el placebo. Los sujetos fueron evaluados 60 minutos antes de las infusiones y a los 40, 80, 110 y 230 minutos, así como al 1º, 2º, 3º y 7º día posteriores, usando la escala de depresión de Hamilton (HDRS), el inventario de depresión de Beck (BDI), la escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS), la subescala de síntomas positivos de la escala psiquiátrica breve (BPRS), y escalas visuales análogas (Aitken, 1969), utilizadas para la comunicación rápida y frecuente de estados anímicos. Se tomó como respuesta un descenso del 50 % en la escala HDRS y para remisión una puntuación de 7 o menos.

La figura N° 4 muestra la proporción de respondedores y de quienes remitieron. Un día después de la infusión, el 71 % de los tratados con ketamina tuvieron criterios de respuesta, comparados con el 0 % de los que recibieron placebo. Un 29 % remitió al 1º día y ningún paciente de los que recibió placebo. El 35 % mantuvo respuesta a la semana. Solo 2 de los 17 pacientes mantuvieron la respuesta hasta la 2º semana.

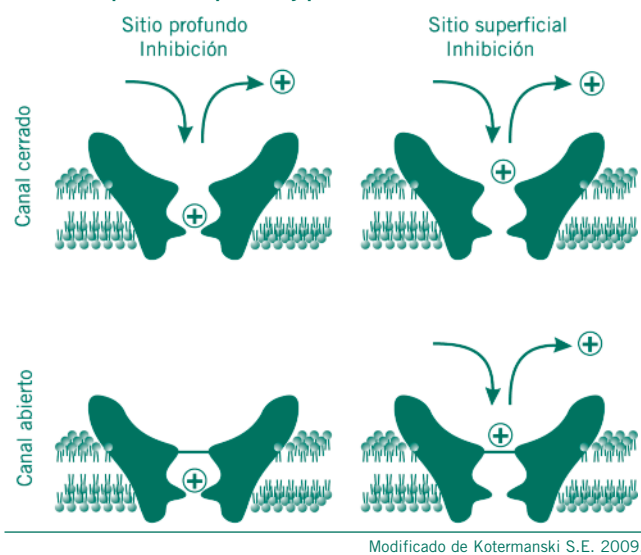
Los efectos adversos más comunes en los pacientes que recibieron ketamina fueron trastornos perceptuales, confusión, aumento de la presión arterial, euforia, mareos e incremento de la libido, y los registrados en los pacientes que recibieron placebo consistieron en distrés gastrointestinal, incremento de la sed, cefaleas, gusto metálico y constipación. La mayoría de los efectos adversos producidos por la ketamina cesaron dentro de los 80 minutos posteriores a la finalización de la administración de la droga. En ningún caso la euforia, desrealización/despersonalización persistió más allá de los 110 minutos. Ningún efecto adverso serio ocurrió durante el estudio.

Ensayos con repetidas infusiones de ketamina I.V. y sublingual, en TDM y en depresiones bipolares resistentes

Murrough y col., en 2013, realizaron un ensayo abierto con 24 pacientes con depresión refractaria, libres de medicación 2 semanas antes, aplicando 6 dosis I.V. en el lapso de 12 días.

FIGURA 5

Sitio de atrapamiento superficial y profundo



- La tasa de respuesta fue del 70,8 %
- Concluida la primera fase los pacientes respondedores fueron seguidos hasta la aparición de la recaída (reducción de la mejoría del 50 % en la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).
- Cuatro de los pacientes no recayeron.
- A tres de los pacientes respondedores se los incluyó en un subestudio aleatorizado de la recaída, administrándoles a dos de ellos 300 mg. de venlafaxina (VLF), y al restante placebo.
- Uno de los pacientes que recibió VLF recayó a los 20 días. El segundo continuó respondedor hasta el día 83, y el que recibió placebo continuó más allá de esa fecha con la mejoría.
- El tiempo medio de recaída para el resto de los pacientes de la muestra fue de 18 días.

El estudio permitió establecer algunas conclusiones provisionarias: la rápida e importante respuesta predice una mayor duración del efecto, y la intensidad y calidad de los efectos secundarios no se correlaciona con la eficacia. Dado que la inhibición de la GSK3 beta es uno de los pasos obligatorios para la eficacia antidepressiva de la ketamina (en ratones), se hipotetiza que el uso del litio podría ser una potencial estrategia farmacoterapéutica para mantener la efectividad del tratamiento (Zárate y col., 2006).

Otro estudio llevado a cabo por Shiroma y col., en 2013, esta vez manteniendo estable la medicación que los pacientes recibían por el lapso de 2 meses previos, también utilizó 6 infusiones I.V. de ketamina durante 12 días. De los 12 pacientes, 11 (91,6 %) fueron respondedores y 8 remitieron (66,6 %), y el efecto se mantuvo en el 45 % de los respondedores a las cuatro semanas de la última infusión.

Un estudio preliminar y exploratorio sobre 26 pacientes, con TDM y depresiones bipolares resistentes, que mantuvo las medicaciones previamente indicadas, mostró eficacia con la administración de dosis muy bajas, sublinguales, de 10 mg. de ketamina (2 gotas=0,1 ml. de una solución de 100mg/ml). La administración sublingual tiene una biodisponibilidad del 30 %, que mejora la obtenida del 17 % con la administración oral, con menor conversión a norketamina, metabolito de muy baja potencia, al evitar el paso hepático. Con la administración repetida de 1 a 3 dosis semanales se obtuvo respuesta en el 77 % de los casos, y algunos pacientes mantuvieron la mejoría después de suspender la administración de ketamina (Lara y col., 2013).

Existen reportes de casos de administración oral, intranasal, intramuscular y a través de enemas, de escaso valor científico.

De la ketamina a otros ensayos con fármacos antagonistas NMDA no selectivos

La preocupación por la búsqueda de fármacos que tuvieran por lo menos igual eficacia que la ketamina, sin los efectos secundarios y su riesgo adictivo, llevó a investigaciones que tuvieron en cuenta la eficacia del antagonismo de los receptores NMDA. Pero no todos los antagonistas NMDA resultaron eficaces, como es el caso de la memantina, la que luego de ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego, no dio resultados positivos, a pesar de haber pasado exitosamente las pruebas en estudios con animales (test de natación forzada y test de suspensión de la cola) (Zárate y col., 2006). Un antagonista no selectivo de los receptores NMDA, el lanicemine (AZD6765), resultó eficaz con una dosis única de 150 mg.

I.V., en un ensayo de diseño cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, en una muestra de 22 pacientes con TDM resistente (Zárate y col., 2013). Con tasas de respuesta al día 1° del 14 % para placebo y del 71 % para lanicemine, y con remisiones del 9 % para placebo y del 31 % para el fármaco. Los efectos antidepresivos tuvieron una duración de 2 días. Con una vida media de 12-14 hs., el lanicemine tiene un bajo atrapamiento en el canal del receptor NMDA, característica que parece vincularse a la falta de efectos colaterales. El bajo atrapamiento también sería propio de la memantina, pero en un grado mucho mayor, lo que podría dar cuenta tanto de la falta de efectos secundarios de la memantina como de su ineffectividad comparada con la ketamina, que sí presenta un alto grado de atrapamiento, aunque ambos fármacos tengan la misma afinidad por los receptores NMDA. El atrapamiento consiste en la persistencia del fármaco en el sitio profundo, cuando el canal está cerrado, lo que ocurriría con la ketamina, a diferencia de la memantina que se uniría al sitio superficial como lo muestra la figura 5 (Kotermanski y col., 2009).

Tanto el Zn⁺ como el Mg⁺ por su acción inhibitoria no selectiva sobre los receptores NMDA han demostrado alguna eficacia potenciando a la imipramina en el tratamiento de depresiones resistentes (Siwek y col., 2009; Nowak y col., 2003).

Fármacos con acción antagonista selectiva sobre las subunidades NR2B de los receptores NMDA

La búsqueda de antagonistas NMDA que no tuvieran efectos psicotomiméticos, también se orientó a fármacos que fueran selectivos para subtipos de esos receptores.

El uso del eliprodil y posteriormente el del traxoprodil (CP-101.606), antagonista altamente selectivo de las subunidades NR2B del NMDA, ha mostrado efectos antidepresivos semejantes a los de la ketamina. Se realizó un ensayo en pacientes con TDM que habían fracasado en tratamientos anteriores, a los que se les suministró paroxetina durante 4 semanas y una única infusión de placebo, al concluir ese

lapso. Treinta pacientes de los no respondedores de la etapa anterior fueron aleatorizados, continuaron recibiendo paroxetina, y se les suministró, doble ciego, traxoprodil I.V. a unos y placebo I.V. a otros. Se obtuvo respuesta en un 60 % de los pacientes versus un 20 % de los que recibieron placebo, evaluados con la HDRS, con una reducción de 8,6 puntos con la MADRS al 5° día posinfusión, y el efecto perduró en un 78 % durante 1 semana, y en un 32 % durante 30 días. Contrariamente a lo esperado, en algunos pacientes respondedores (4) y no respondedores (2) se dieron efectos disociativos, pero en más de la mitad no tuvieron lugar esos efectos secundarios, lo que sugiere que los efectos disociativos no guardan relación con la eficacia antidepresiva (Preskorn y col., 2008). El traxoprodil hace más sensibles a los receptores NMDA a la acción inhibitoria de los protones, actuando como un modulador endógeno negativo (Mott y col., 1998). El MK-0657, otro antagonista selectivo NR2B, en dosis orales de 4 a 8 mg/día resultó efectivo dentro de los 5 días de administrado, sin efectos psicotomiméticos. Pero se necesitan más estudios por lo limitado de la muestra (Ibrahim y col., 2012).

Un agonista parcial del sitio de la glicina, el GLYX 13, cuya molécula está constituida por cuatro aminoácidos, no solo reduce el exceso de glutamato extrasináptico, sino que incrementa las proteínas NR2B y GluR1 en las sinapsis de las colaterales de Schaffer con la región CA1 del hipocampo, dependiendo su efecto antidepresivo de su acción sobre los receptores AMPA en la CPF medial (Bungdorf y col., 2013). En un ensayo en fase II, aleatorizado, doble ciego, con dosis multivariadas, controlado con placebo, que incluyó a 48 hombres y 64 mujeres, demostró una reducción evidente de los puntajes en la HDRS dentro de las 24 hs de administrado en dosis I.V. de 5 a 10 mg., con una persistencia de efectos durante 7 días, sin efectos psicotomiméticos (Preskorn y col., 2012).

Otros blancos terapéuticos: acciones sobre los receptores metabotrópicos glutamatérgicos (mGlu 2/3 – mGlu 5 – mGlu 7)

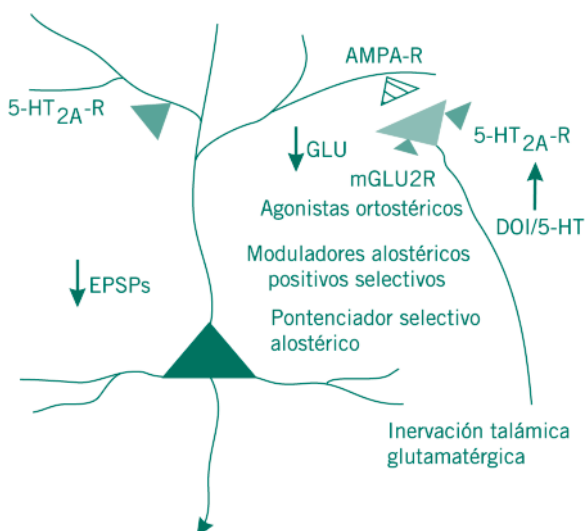
Los receptores metabotrópicos glutamatérgicos son responsables de la modulación, pero no de la transmisión neuronal rápida (Nakanishi 1992). El descubrimiento de ligandos selectivos de estos receptores permitió nuevas posibilidades en la terapia de las enfermedades del SNC, incluidas las enfermedades psiquiátricas (Niswender y Conn, 2010; Wieronska y Pilc, 2009). Ligandos del receptor mGlu2/3, antagonistas del receptor mGlu5 y moduladores de los receptores mGlu7 han demostrado efectos antidepresivos en varios modelos animales de depresión.

Fármacos que modulan la neurotransmisión mGlu2/3

Los mGlu2/3 están acoplados a proteína Gi/Go e inhiben a la adenililciclase. Se expresan presinápticamente, tanto en el hipocampo como en la CPF y amígdala (Conn y Pin, 1997). Se observó un incremento de la expresión de mGlu2/3, *post mortem*, en la CPF de sujetos con TDM (Feyissa y col., 2010). Los mGlu3 además están presentes en células gliales (Ohishi y col., 1993). Modulan negativamente el eje HPA (Scaccianoce y col., 2003). Los agonistas ortostéricos como el LY353740, y los moduladores alostéricos positivos selectivos como el bifenil-indanone A (BINA) que actúan sobre los autoreceptores mGlu2, limitan la liberación de glutamato de las terminales tálamo corticales, contrapesando la actividad

FIGURA 6

Lugar de acción de moduladores positivos de los receptores mGlu2
Neuronas piramidales capaV



DOI: dimetoxi-iodofenil-aminopropano. Agonista parcial 5HT2A-2B-2C. EPSPs: potenciales excitatorios postsinápticos

excitatoria de los receptores 5HT2A, en la lámina V de la CPF medial. Comparten con los antipsicóticos atípicos ese efecto farmacológico, pudiendo reducir los síntomas positivos producidos por los agonistas 5HT2A (Marek y col., 2000) (Figura 6).

Dicho efecto también puede ser realizado por el potenciador selectivo alostérico THIIC (trifluorometil-hidroxiisobutiril-imidazol-carboxamida), que ha demostrado propiedades ansiolíticas y antidepresivas en estudios preclínicos con animales (Fell y col., 2011). Con otro fármaco desarrollado, el LY2140023, un agonista ortostérico mGlu2/3, se realizaron ensayos clínicos multicéntricos con pacientes esquizofrénicos comparándolo con olanzapina. Demostró menor eficacia que la olanzapina, y se sugiere que podría tener efectos antidepresivos al observar supresión del sueño REM e incremento de la neurogénesis hipocampal cuando está asociado con fluoxetina. Pero faltan estudios clínicos (Mezler y col., 2010). La L-acetilcarnitina (LAC), un fármaco utilizado en el dolor neuropático y como nootrope, demostró tener efectos antidepresivos en modelos animales de ratas *Flinders Sensitive Line* (FSL) y en ratones expuestos a estrés crónico impredecible. La LAC provoca una inducción epigenética de los mGlu2/3 por incrementar la acetilación de la histona H3 y la de los promotores Grm2 y Bdnf, reducidos espontáneamente en la CPF e hipocampo de las ratas FSL, normalizando la expresión de esos receptores. También incrementa la acetilación del NF-κB p65 en las mismas regiones, aumentando la actividad transcritora de ese factor. Los efectos sobre la reducción del tiempo de inmovilidad en el test de natación forzada y la mejor respuesta en el de la preferencia de sacarosa se observan a los 3 días, a diferencia de los 14 necesarios usando clorimipramina. La especificidad de la acción de la LAC se demuestra con el uso de antagonistas mGlu2/3, de salicilatos sobre NF-κB, y por el *knock-out* de los receptores mGlu2/3 que invalidan las acciones antidepresivas de la LAC (Nasca y col., 2013).

Un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo con 204 pacientes distímicos, evaluó la LAC con una dosis de 1.500 mg/d contra amisulprida 50 mg/d, doble ciego, durante 12 semanas, obteniéndose resultados equivalentes entre ambos fármacos. Cabe aclarar que la amisulprida es un fármaco aprobado en Italia para el tratamiento de la distimia, al que se le reconoce una actividad antagonista de los receptores 5HT7a (Zanardi y col., 2006). Otro ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 28 pacientes

añosos (70-80 años) a los que se les suministró 1.500 mg. / d de LAC, demostró eficacia sin efectos colaterales (Garzya y col., 1990). Paradojalmente existen fármacos que antagonizan a los receptores mGlu2/3, como es caso del BCI-632 (MGS0039), un inhibidor competitivo ortostérico exhaustivamente estudiado en ensayos animales y que ha comenzado a experimentarse en humanos. Su administración es I.V. o subcutánea. Un precursor de ese fármaco, el BCI 838, actualmente en un ensayo en fase II, mejora la biodisponibilidad oral del BCI-632, transformándose luego del paso hepático en el fármaco activo. Incrementa la liberación de serotonina y la neurogénesis hipocampal con dosis de 900 mg. sin efectos psicotomiméticos, compitiendo con la ketamina en el tratamiento de depresiones resistentes (Hashimoto y col., 2013).

Un modulador alostérico negativo (NAM) mGlu2/3, el R04491533, ha demostrado acción antidepresiva en modelos animales usando el test de suspensión de la cola y el test de natación forzada (Campo y col., 2011).

Antagonistas de los receptores mGlu5

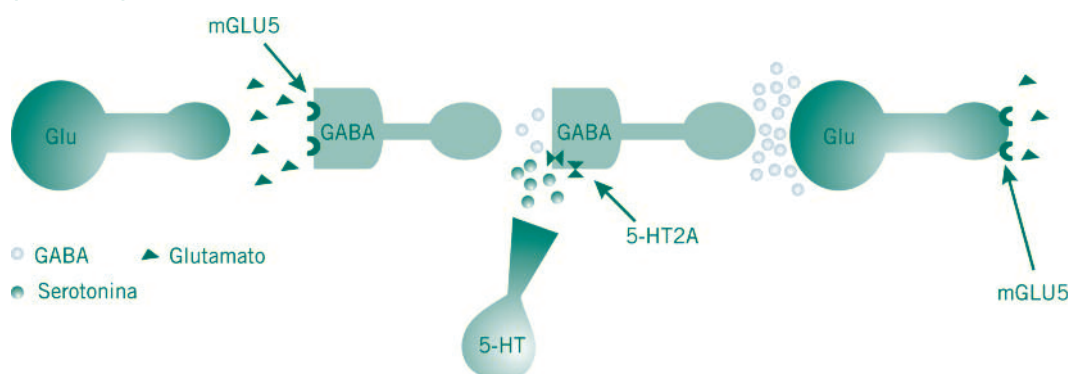
Los receptores mGlu5 son preponderantemente postsinápticos y están localizados alrededor de los receptores ionotrópicos glutamatérgicos, preferentemente en CPF e hipocampo. No obstante, se los puede localizar como autorreceptores presinápticos regulando la liberación de glutamato. Están acoplados a fosfolipasa C a través de proteína Gq/11, aunque también se ha descrito que activan a la adenililciclasa. Ligados al complejo de las familias de las proteínas Homer, vinculadas a las proteínas Shank, los mGlu5 están asociados a los receptores NMDA y al complejo PSD-95. Están extensamente expresados en interneuronas gabaérgicas.

Los mGlu5 también pueden regular la internalización de los receptores AMPA que lleva a la depresión de largo plazo (LTD), un proceso clave en el control de la plasticidad sináptica de largo plazo (Nakamoto y col., 2007). Los antagonistas y los moduladores alostéricos negativos pueden antagonizar la anormal activación de los receptores NMDA, tanto como la anormal internalización de los AMPA.

El bloqueo de los mGlu5 presentes en neuronas GABAérgicas lleva a una desinhibición de las siguientes interneuronas GABAérgicas, las que a su vez inhiben neuronas glutamatérgicas por la mayor liberación de GABA. Estas últimas también reducen la liberación de glutamato por el efecto inhibitorio que producen los propios autorreceptores mGlu5 presinápticos (Figura 7).

FIGURA 7

Efectos del bloqueo de receptores mGlu5



Modificado de Chaki, S. 2012.

Dado que la activación de los mGlu5 incrementa la neurotransmisión NMDA, los antagonistas no selectivos como la metil fenil etinilpiridina (MPEP), y el altamente selectivo no competitivo, la metil tiazol etinilpiridina (MTEP), han demostrado efectos antidepresivos en modelos animales por vía de la reducción de esa neurotransmisión. Este antagonismo produciría una disminución del ARN mensajero que codifica la subunidad NR1 de los NMDA (Tatarczynska y col., 2001; Klodzinska y col., 2004).

El fenobam, una molécula evaluada como ansiolítica hace 30 años (Lapierre y col., 1982), fue descrita en 2005 como antagonista selectivo no competitivo mGluR5, con actividad agonista inversa (Porter y col., 2005), y se han comunicado efectos antidepresivos. También se ha ensayado en pacientes con síndrome X frágil, donde la hiperactividad de los receptores mGlu1-5 lleva a trastornos cognitivos (Berry-Kravis, 2009).

El acamprosato, que actúa como antagonista del receptor NMDA y del mGluR5, ha mostrado eficacia antidepresiva en modelos animales, la que fue antagonizada por CDPPB, un agonista mGluR5 y NMDA. Se ha reportado un efecto antidepresivo en alcohólicos tratados con acamprosato (Lejoyeux y Lehert, 2011).

Moduladores alostéricos positivos mGluR7

Los receptores mGlu7, de localización presináptica, aparecen cercanos a las zonas de fusión de vesículas sinápticas con la membrana neuronal. Están altamente expresados en corteza cingulada, piriforme, región hipocampal CA1, giro dentado, amígdala, Locus Coeruleus (LC), núcleos hipotalámicos y talámicos. Están negativamente acoplados a adenililciclasa e inhiben la formación de AMPc. Regulan el exceso de liberación de glutamato (Figura 8).

El modulador alostérico positivo AMN082 tiene acción antidepresiva en ratas y ratones (Palucha y col., 2007). Pero esa

acción se ejerció en ratones con ausencia de mGluR7, lo que hizo pensar en la posible actividad de un metabolito de larga vida media, el Met-1, poseedor de afinidad por los transportadores de 5HT, DA, NA (Sukoff y col., 2011). No obstante, en ensayos con ratas el efecto antidepresivo del AMN082 fue bloqueado por un antagonista selectivo del mGluR7, el MMPIP (Palucha y col., 2013).

Moduladores alostéricos positivos de los receptores AMPA

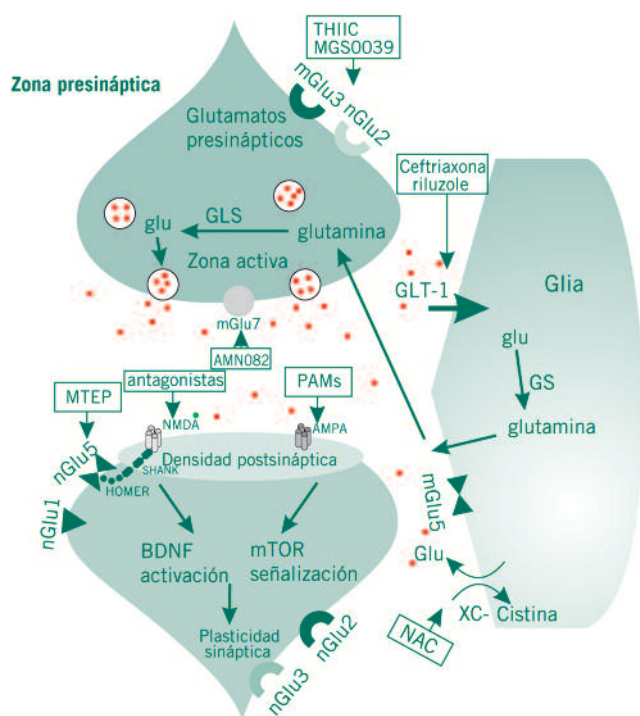
Los receptores AMPA (GluR1-4) se expresan en todo el SNC y median la mayoría de las neurotransmisiones excitatorias rápidas. Esta familia de receptores incluye cuatro diferentes genes que codifican cada subunidad, las que contienen un gran dominio extracelular terminal NH₂, y cuatro dominios hidrofóbicos M1-M4 ensamblados de manera homomérica o heteromérica. Diferentes modificaciones postraduccionales en las subunidades determinan cambios en el tiempo de recuperación de la insensibilización del receptor, como también de la conductancia de los canales iónicos voltaje dependiente asociados.

Las isoformas resultantes del *splicing* alternativo de la región extracelular S2, confieren marcadas diferencias temporales en la cinética de insensibilización en presencia de glutamato.

Los receptores AMPA intervienen en el reclutamiento de los canales iónicos dependientes de voltaje, en la plasticidad sináptica, en la LTP, en la inducción de factores neurotróficos como el BDNF y, de manera indirecta, activan la vía mTOR. La función de los receptores AMPA está altamente regulada por su relación con las proteínas del *scaffolding* (TARPs), que determinan la inserción o la remoción de esos receptores en la membrana.

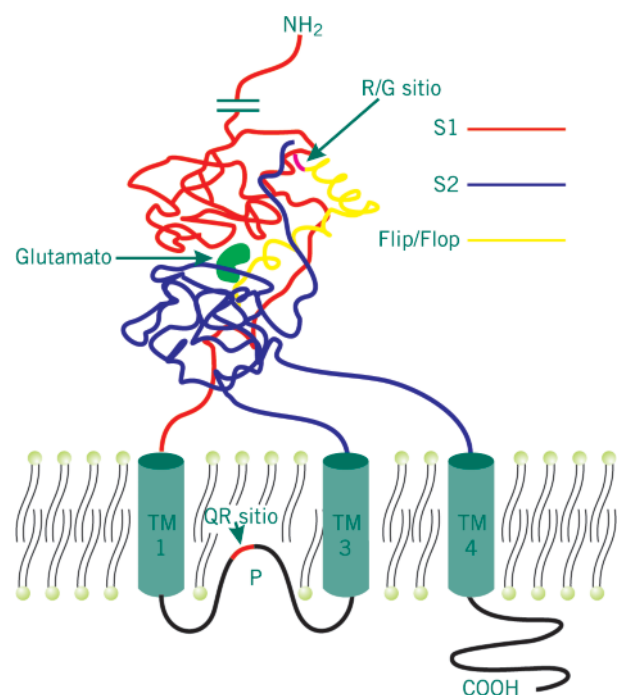
Los moduladores positivos de los AMPA (PARMs o Ampquinas) son ligandos alostéricos que incrementan las respuestas modificando la cinética de los receptores (acti-

FIGURA 8
Sinapsis tripartita y distribución de receptores glutamatérgicos



Modificado de Pilc A. 2013.

FIGURA 9
Receptor AMPA



Modificado de Alt A. 2006.

vación-desactivación-insensibilización).

El CX614 es uno de los mejor caracterizados. Incrementa la actividad espontánea de los AMPA en láminas hipocampales por períodos prolongados de tiempo (Lautedorn y col., 2000; Lautedorn y col., 2003), así como la amplitud y frecuencia de los potenciales miniatura excitatorios postsinápticos (Arai y col., 2008). Tanto como el BDNF, el CX614 incrementa la síntesis de proteínas dendríticas a través de la activación de los receptores TrkB convergiendo en la vía mTOR para estimular la traducción de las proteínas.

Otra ampakina, el aniracetam (1 μ M), produciría efectos semejantes aunque más tardíamente, en cultivos de neuronas granulosas cerebelosas con altas concentraciones de AMPA (500 μ M) por bloqueo de la insensibilización de esos receptores (Figura 9).

Reguladores astrocíticos de la concentración de glutamato

Los EAAT-2 astrocíticos son los responsables de la recaptura del 90 % del glutamato liberado, y el bloqueo en modelos animales de su equivalente, el GLT-1, a través del ácido dihidroquinínico, provoca conductas anhedónicas (John y col., 2012).

El riluzole ha demostrado eficacia antidepressiva por incrementar en modelos animales el transportador GLT-1 equivalente al EAAT 2 en humanos. También aumenta la actividad tanto de los EAAT 1 como de los EAAT 2, reduciendo la concentración de glutamato extracelular. Además actúa sobre los canales de sodio voltaje dependientes, y se presume que lo hace sobre los canales de calcio presinápticos, y de manera incierta sobre los de potasio, reduciendo la liberación de glutamato en el espacio sináptico. Pero en estas acciones se juega un balance entre la mayor reducción extrasináptica en relación a la sináptica. Los ensayos en humanos, por el momento estudios abiertos, han resultado positivos en depresiones resistentes con dosis de 100 a 200 mg/día como monodroga (Zárate y col., 2004), en pacientes bipolares depresivos en dosis de 50 a 200 mg/día durante 8 semanas conjuntamente con litio (Zárate y col., 2005), y en depresiones resistentes en dosis de 50mg/día agregados a antidepressivos (Sanacora y col., 2007).

La ceftriaxona, un antibiótico beta lactámico que induce la traducción de genes que codifican para GLT-1 aumentando su expresión, ha resultado eficaz en los modelos animales de depresión, estando limitado su uso en humanos por sus propiedades antibióticas (Rothstein y col., 2005).

Otra vía de acción aparece relacionada con la regulación de las concentraciones de glutamato vinculadas al intercambiador cistina-glutamato presente en los astrocitos.

La N-acetil-cisteína (NAC), un precursor de la cistina (formada por dos moléculas de cisteína unidas por un puente disulfuro), presenta actividad antidepressiva en modelos animales (Ferreira y col., 2008; Linck y col., 2012). El glutamato

extrasináptico resultante de ese intercambio actuaría como agonista sobre los receptores mGlu2/3 presinápticos, modulando la neurotransmisión glutamatérgica sináptica. La NAC además de tener un efecto antioxidante por incremento de la glutatión, siendo el fármaco de elección en la intoxicación por paracetamol, reduciría las citoquinas proinflamatorias IL1beta, TNF-alfa e IL6, y provocaría un aumento de los factores de crecimiento Bcl2 y BDNF. También restaura los bajos niveles del transportador de DA luego de la acción de las drogas de adicción (Hashimoto y col., 2014). La NAC fue reportada efectiva en la terapia de potenciación en la depresión bipolar, en un estudio aleatorizado realizado sobre 17 pacientes, doble ciego, con una dosis de NAC de 2000 mg/día contra placebo durante 24 semanas, con alto porcentaje de respuesta para el fármaco y ninguna para el placebo (Magalhaes y col., 2011).

Conclusiones

Los obstáculos de las terapias monoaminérgicas en los trastornos depresivos han sido el estímulo para nuevas búsquedas terapéuticas, que desde hace unos 20 años han hecho foco en la neurotransmisión glutamatérgica con la esperanza de lograr mayor y más rápida eficacia, en especial en las depresiones resistentes y en el riesgo suicida.

De todas esas búsquedas surge la ketamina como el *gold standard* de estos nuevos fármacos, muchos de ellos restringidos al ensayo en animales, y otros con escasa experimentación en humanos.

Más allá de la marcada eficacia de la ketamina, espectacular en algunos casos, es evidente que el problema de la insuficiente persistencia de su acción terapéutica, como también el de los efectos psicotomiméticos y el de los riesgos de generar adicción, dejarían limitado su uso, no autorizado aún, a situaciones de extrema necesidad. Debe tenerse en cuenta que en la respuesta inmediata de este fármaco puede estar en juego la estimulación producida por las catecolaminas liberadas y la activación de los receptores opioides mu y kappa, lo que merece mayores estudios y desaconseja el uso de la ketamina por fuera de ensayos estrictamente controlados. Y lo que no es menos importante es el seguimiento a largo plazo, en especial de aquellos pacientes tratados con dosis repetidas, atendiendo a la posibilidad de adicciones. Pero la relevancia de la neurotransmisión glutamatérgica y la de las investigaciones dirigidas a los fármacos que actúan sobre esa neurotransmisión, de los cuales se ha presentado un reducido número en relación a todos los que se están ensayando, seguramente hará que se encuentren resultados positivos para el tratamiento de los trastornos depresivos y el de otras patologías, como las enfermedades neurodegenerativas, las adicciones y el síndrome X frágil, entre otras.

Referencias bibliográficas

- 1) Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. Proc. R. Soc. Med. 1969; 62(10):989-93.
- 2) Alt A, Nisenbaum ES, Bleakman D, Witkin JM. A role for AMPA receptors in mood disorders. Biochemical Pharmacology 2006; 71: 1273-1288.
- 3) Arai AC, Kesler M, Rogers G, Lynch G. Effects of the potent ampakine CX614 on hippocampal and recombinant AMPA receptors: interactions with cyclothiazide and GYKI 52466. Mol Pharmacol. 2000; 58: 802-813
- 4) Bartschat D K, Blaustein M P. Phencyclidine in low doses selectively blocks a presynaptic voltage-regulated potassium channel in rat brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol 83, pp 189-192, January 1986. Neurobiology.
- 5) Bellet MM, Vawter MP, Bunney BG, Bunney WE, Sassone-Corsi P. Ketamine influences CLOCK:BMAL 1 function leading to altered circadian gene expression. PLoS One. 2011; 6:e23982.
- 6) Benasr R. and Duman RS. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive like effects. Biol Psychiatry 2008; 64:863-870.
- 7) Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000; 47:351-354.
- 8) Berry-Kravis E, Hessel D, Coffey S, Hervey C, Schneider A, Yuhas J, Hutchison J, Snape M,

- Tranfaglia M, Nguyen DV, Hagerman R. A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *J.Med.Genet.* 2009; 46: 266-271.
- 9) Bungdorf J, Zhang XL, Nicholson KL, Balster RL, Leander JD, Stanton PK, Gross AL, Kroes RA, Moskal JR. GLYX-13, a NMDA receptor glycine-site functional partial agonist, induces antidepressant-like effects without ketamine-like side effects. *Neuropsychopharmacology.* 2013 Apr; 38(5): 729-42.
- 10) Bunney B G, Bunney W E. Mechanisms of rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy: clock genes and circadian rhythms. *Biol Psychiatry* 2012;73:1164-1171.
- 11) Campo B, Kalinichef M, Lamberg N, El Yacoubi M, Roger Urios I, Schnaider M. et al. Characterization of an mGlu2/3 negative modulator in rodent models of depression. *J. Neurogenet.* 2011; vol. 25 (4): 152-166.
- 12) Chaki S, Ago Y, Palucha-Paniewiera A, Matrisciano F, Pilc A. mGlu2/3 and mGlu5 receptors: Potential targets for novel antidepressants. *Neuropharmacology.* 2013; 66:40-52.
- 13) Choudary PV, Moirano M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102:15653-15658.
- 14) Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997; 37:205-37.
- 15) Crane GE. Cyloserine as an antidepressant agent. *Am J Psychiatry.* 1959 May;115(11):1025-6.
- 16) Dagestad G, Kuipers SD, Messaoudi E, Bramham CR. Chronic fluoxetine induces region-specific changes in translation factor eIF4E and eEF2 activity in the rat brain. *Eur. Neurosci* 2006; 23:2814-8.
- 17) Davies J, Evans RH, Francis AA, Watkins JC. Excitatory amino acid receptors and synaptic excitation in the mammalian central nervous system. 1979. *J Physiol (Paris)* 75(6):641-54.
- 18) Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67:793-802.
- 19) Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol. Psychiatry* 2004; 56:140-5
- 20) Duman RS. and Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends in Neurosciences,* January 2012; Vol 35, No.1:47-56.
- 21) Dwivedi Y, Rizavi HS, Zhang H, Roberts RC, Conley RR, Pandey GN. Modulation in activation and expression of phosphatase and tensin homolog on chromosome ten, Akt1, an 3-phosphoinositide-dependent kinase 1: further evidence demonstrating altered phosphoinositide 3-kinase signaling in postmortem brain of suicide subjects. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(11):1017-1025.
- 22) El Iskandarani K.M. Electrophysiological investigations of the effects of subanesthetic dose of ketamine on monoamine systems. Thesis University of Ottawa, Institute of Mental Health Research, Department of Cellular and Molecular Medicine Ottawa, ON, Canada. 2014.
- 23) Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, Janelidze S, Lindqvist D, Samuelsson M, et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38:743-752.
- 24) Fedele E, Foster AC. An evaluation of the role of extracellular amino acids in the delayed neurodegeneration induced by quinolinic acid in the rat striatum. *Neuroscience.* 1993; 52:911-917.
- 25) Fell MJ, Witkin JM, Falcone JF, Katner JS, Pery KW, Hart J. et. al. N-(4-((2-(trifluoromethyl)-3-hydroxy-4-(isobutyl)phenoxy)-methyl)benzyl)-1-methyl-1H-imidazole-4-carboxamide (THIC), a novel metabotropic glutamate 2 potentiator with potential anxiolytic/antidepressant properties: In vivo profiling suggests a link between behavioral and central nervous system neurochemical changes. *J. Pharmacol Ther.* 2011; 336:165-177.
- 26) Ferreira FF, Biojone C, Roca SRL, Guimaraes FS. Antidepressant-like effects of N-acetyl-L-cysteine in rats. *Behav. Pharmacol.* 2008; 19:747-750 2008.
- 27) Feyissa AM Woolverton WL, Miguel-Hidalgo JJ, Wang Z, Kyle PB, Hasler G, et al. Elevated level of metabotropic glutamate receptor 2/3 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.*
- 28) Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, Dinopoulos A, Thomas G, Crone KR. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberosous sclerosis complex. *Ann Neurol.* 2006 Mar; 59(3):490-8.
- 29) Garzya G, Corallo D, Fiore A, Lecciso G, Petrelli G, Zotti C. Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. *Drugs Exp Clin Res.* 1990; 16(2):101-6.
- 30) Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Shimizu E, Iyo M. Effects of N-acetyl-L-cysteine on the reduction of brain dopamine transporters in monkey treated with methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Oct; 1025; 231-5.
- 31) Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2007; 62 (11):1310-6.
- 32) Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 20013 Aug; 263(5):367-377.
- 33) Hoetzel A, Schmidt R. regulatory role of Anesthetic on hemo-oxygenase 1. *Curr. Drug. Targets.* 2010; 11:1495-1503.
- 34) Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J. Neurosci* 2007; 27:11496-11500.
- 35) Ibrahim L, Diazgranados N, Jolkovsky L, Brutsche N, Luckenbaugh D, Herring J. A randomized, placebo-controlled, crossover pilot trial of the oral selective NR2B antagonist MK-0657 in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J. Clin Psychopharmacol.* 2012; 32:551-557.
- 36) Jernigan CS, Goswami DB, Austin MC, Iyo AH, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2011; 35:1774-1779.
- 37) John CS, Smith KL, Van't Veer A, Gompf HS, Carlezon WA Jr, Cohen BM, et al. Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37:2467-2475.
- 38) Karege F, Perroud N, Burkhardt S, Schwald M, Ballmann E, La Harpe R, Malafosse A. Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Biol. Psychiatry.* 2007; 61:240-245.
- 39) Kavalali ET, Monteggia LM. Synaptic mechanisms underlying rapid antidepressant action of ketamine. *Am J Psychiatry* 2012; 169:1150-1156.
- 40) Klodzinska A, Tatarczynska E, Chojnaka-Wojcik E, Novak G, Cosford ND, Pilc A. Anxiolytic-like effects of MTEP, a potent and selective mGlu5 receptor agonist does not involve GABA(A) signaling. *Neuropharmacology.* 2004 Dec; 47(7):1115.
- 41) Kotermanski SE, Wood JT, Johnson JW. Memantine binding to a superficial site on NMDA receptors contributes to partial trapping. *J. Physiol.* 2009 Oct 1; 587(Pt 19):4589-604.
- 42) Kuypers DR. Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. *Drug Saf.* 2005; 28(2): 153-181.
- 43) Laje G, Lally N, Mathews D, Brutsche R, Chemerinski A, Akula N, Kelmendi B, Simen A, McMahon FJ, Sanacora G, Zarate C Jr. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and antidepressant efficacy of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2012; 72(11): e27-8.
- 44) Lan M J, Mc Loughlin G A, Griffin J L, Tsang T M, Huang J T, Yuan P, Manji H, Holmes E, Bahn S. Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2009; 14: 269-279.
- 45) Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013 Oct; 16(9): 2111-7.
- 46) Lapiere YD, Oyewumi LK. Fenobam: Another anxiolytic? *Curr Ther Res.* 1982; 31:95-101.
- 47) Lauterdorn JC, Lynch G, Vanderklish P, Arai A and Gall CM. Positive modulation of AMPA receptors increases neurotrophin expression by hippocampal and cortical neurons. *J Neurosci.* 2000; 20: 8-21 2000.
- 48) Lauterdorn JC, Truong GS, Baudry M, Bi X, Lynch G and Gall CM. Chronic elevation of brain-derived neurotrophic factor by ampikines. *JPET* 2003; 307: 297-305.
- 49) Legutko B, Li X, Skolnick P. Regulation of BDNF expression in primary neuron culture by LY392098, a novel AMPA receptor potentiator. *Neuropharmacology* 2001; 40:1019-1027.
- 50) Lejoux M, Leher P. Alcohol-use disorders and depression: Results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. *Alcohol.* 2011; 46:61-67.
- 51) Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman R. mTOR dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science.* 2010 August 20; 329(5994): 959-964.
- 52) Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, Li XY, Agajanian GK and Duman RS. Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry.* 2011; 69:754-761.
- 53) Linck VM, Costa-Campos L, Pilz LK, Garcia CRL, Elisabetsky E. AMPA glutamate receptors mediate the antidepressant-like effects of N-acetylcysteine in the Mouse tail suspension test. *Behav. Pharmacol.* 2012; 23:171-177 2012.
- 54) Magalhaes P, Dean O, Bush A, Copolov D, Mahli G, Kohlman K, Jeavons S, Schapkaiz I, Anderson Hunt M, Berk M. N-acetylcysteine for major depressive episodes in bipolar disorder. *Rev Bras Psychiatr.* 2011; 33: 374-378.
- 55) Marek GJ, Wright RA, Schoepp DD, Monn JA, Aghajanian GK. Physiological antagonism between 5 hydroxytryptamine 2 A receptor and Group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex. *JPET.* 2000 vol. 292 n° 1:76-87.

- 56) Martin A, Heyes MP, Salazar AM, Law WA, Williams J. Impaired motor skill learning, slowed reaction time, and elevated cerebrospinal fluid quinolinic acid in a sub-group of HIV-infected individuals. *Neuropsychology*. 1993; 7:147-149.
- 57) Mezler M, Geneste H, Gault L, Marek GJ. LY-2140023, a prodrug of the group II metabotropic glutamate receptor agonist LY-404039 for the potential treatment of schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Jul; 11(7): 833-45.
- 58) Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neuro-transmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997; 17:2921-2927.
- 59) Mott DD, Doherty JJ, Zhang S, Washburn MS, Fendley MJ, Lyuboslavsky P, Traynelis SF, Dingledine R. Phenylethanolamines inhibit NMDA receptors by enhancing proton inhibition. *Nat. Neurosci*. 1998 Dec; 1(8): 659-67.
- 60) Murrrough JW, Perez A, Pillemer S, Stern J, Parides MK, aan het Tor M, Collins KA, Mathew SJ, Charney D, Iosifescu DV. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated Ketamine infusions in treatment-resistant-major-depression. *Biol Psychiatry*. 2013 b; 74(4):250-256.
- 61) Nakamoto M, Nalavadi V, Epstein MP, Narayanan U, Bassell GJ, Warren ST. Fragile X mental retardation protein deficiency leads to excessive mGluR5-dependent internalization of AMPA receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Sep 25; 104(39): 15537-42.
- 62) Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*. 1992; 258:597-603.
- 63) Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matriciano F, et al. L-acetyl carnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *PNAS* 2013; 110 N° 12: 4804-4809.
- 64) Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Ann Rev. Pharmacol Toxicol*. 2010.;50:295-322.
- 65) Nowak G, Siwek M, Dudek D, Ziwa A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: A preliminary placebo-controlled study. *Pol. J. Pharmacol*. 2003; 55:1143-1147.
- 66) Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S, Misuno N. Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR3) in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol*. 1993; 335:252-66.
- 67) Palucha A, Klak K, Branski P, Putten H, Flor P, Pilc A. Activation of the mGlu7 receptor elicits antidepressant-like effects in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 194:555-562.
- 68) Palucha-Poniewiera A, Pilc A. A selective mGlu7 receptor antagonist MPMIP reversed antidepressant-like effects of AMN082 in rats. *Behav Brain Res*. 2013; 238:109-112.
- 69) Pilc J, Wieronska JM, Skolnick P. Glutamate-Based Antidepressants: Preclinical Psychopharmacology. *Biol Psychiatry* 2013; 73:1125-1132.
- 70) Porter RH, Jaeschke G, Spooen W, Ballard TM, Buttelmann B, Kolczewski S, et al. Fenobam: A clinically validated non-benzodiazepine anxiolytic is a potent, selective, and noncompetitive mGlu5 receptor antagonist with inverse agonist activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 315:711-721.
- 71) Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in Treatment Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2009; 66(5):522-526.
- 72) Preskorn S, Baker B, Kolluri S, Menitti F S, Krams M, Landen J M. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2008; 28:631-637.
- 73) Preskorn S, Macaluso M, Kurian B. GLYX-13, an NMDA receptor functional partial agonist, reduced depression score without psychotomimetic effects in subjects with major depression disorder who failed another antidepressant agent during the current episode. Poster 5157. Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP). 2012 December 2-6. Hollywood, Florida.
- 74) Rajkowska G, Miguel-Hidalgo SJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meztler HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry* 1999; 45:1085-1098.
- 75) Raught B, Peiretti F, Gingras AC, Livingstone M, Shahbazian D, Mayeur GL, et al. Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 4B Ser422 is modulated by S6 kinases. *EMBO J* 2004; 23:1761-9.
- 76) Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE. Et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*. 2005; 433:73-77.
- 77) Sanacora G, Kendell SF, Levin Y, Simen AA, Fenton LR, Coric V, Krystal JH. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2007; 61:822-825.
- 78) Sanacora G, Zarate C A, Krystal J H, Manji H K. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7: 467-437.
- 79) Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen JH, Hsu PP, Bagley AF et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell* 2006; 22:159-168.
- 80) Scaccianoce S, Matriciano F, Del Bianco P, Caricasole A, Di Giorgi Gerevini V, Capuccio I, Melchiorri D, Battaglia G, Nicoletti F. Endogenous activation of Group-II metabotropic glutamate receptors inhibits the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Neuropharmacology*. 2003; 44:555-561.
- 81) Shiroma PR, Johns B, Kuskowski M, Wels J, Thurans P, Albott CS, Lim KO. Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic Ketamine in treatment-resistant-depression. *J of Affective disorders*. 2014;155:123-129.
- 82) Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kucma M, Zieba A, Popik P, et al. Zinc supplementation augment efficacy of imipramine in treatment resistant patients: A double blind, placebo-controlled study. *J. Affect. Disord*. 2009; 118:187-195.
- 83) Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kucma M, Zieba A, Popik P, et al. Zinc supplementation augment efficacy of imipramine in treatment resistant patients: A double blind, placebo-controlled study. *J. Affect. Disord*. 2009; 118:187-195.
- 84) Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GI, Bernstein HG, Sarnyai Z, Mawrin C, Brish R, Biela H, Meyer zu Schnabedissen, Bogerts B and Myint AM. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission. *J of Neuroinflammation*. 2011;8:94.
- 85) Sukoff Rizzo SJ, Leonard SK, Gilbert A, Dollings P, Smith DL, Zhang MY, et al. The mGluR7 allosteric modulator AMN082: A monoaminergic agent in disguise? *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 338:345-352.
- 86) Tatarczynska E, Klodzinska A, Chojnacka-Wojcik E, Palucha A, Gasparini F, Kuhn R. Potential anxiolytic and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol*. 2001; 132:1423-30.
- 87) Tizabi Y, Bhatti BH, Manaye KF, Das JR, Akinfiresoye L. Antidepressant-like effects of low ketamine dose is associated with increased hippocampal AMPA/NMDA receptor density ratio in female Wistar-Kyoto rats. *Neuroscience* 2012; 213:72-80.
- 88) Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol* 1990. 185:1-10.
- 89) Valentine GW, Mason GF, Gómez R, Fasula M, Watzl J, Pittman B, Krystal JM, Sanacora G. The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by (1)H-MRS. *Psychiatry Res*. 2011 Feb 28; 191(2):122-7.
- 90) Vyas A, Mitra R, Shankaranayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J. Neurosci*. 2002;22:6810-6818.
- 91) Watkins JC. L-Glutamate as a central neurotransmitter: looking back. *Biochem Soc Trans* 2000; 28(4):297-309.
- 92) Welters ID, Hafer G, Menzebach A, Muhlings J, Neuhauser C, Browning P et al. Ketamine inhibits transcription factor protein 1 and nuclear factor kappa B, interleukin 8 production, as well as CD 11b and CD 16 expression: Studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth. Analg*. 2010; 110:934-941.
- 93) Wieronska JM, Pilc A. Metabotropic glutamate receptors in the tripartite synapse as a target for new psychotropic drugs. *Neurochem. Int*. 2009; 55:85-97.
- 94) Zanardi R, Smeraldi E. A double-blind, randomized-controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006 May; 16(4):281-7.
- 95) Zarate CA, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denicoff KK, Luckenbaugh D, et al. An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:171-174.
- 96) Zarate CA Jr., Quiroz JA, Singh JB, Denicoff KD, De Jesus G, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2005 Feb 15; 57(4): 430-2.
- 97) Zarate C Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug; 63(8):856-64.
- 98) Zarate CA, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am. J. Psychiatry*. 2006; 163:153-155.
- 99) Zarate C Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diaz Granados N, Cravchik A, Selter J, Marquardt CA, Liberty V, Luckenbaugh DA. Replication of Ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: A randomized-controlled ad-on-trial. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun 1; 71(11):939-46.
- 100) Zarate CA Jr, Mathews D, Ibrahim L, Chaves JF, Marquardt C, Ukoh I, Jolkovsky L, Brutsche NE, Smith MA, Luckenbaugh DA. A randomized trial of a low-trapping nonselective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression. *Biol Psychiatry*. 2013 Aug 15; 74(4):257-64.

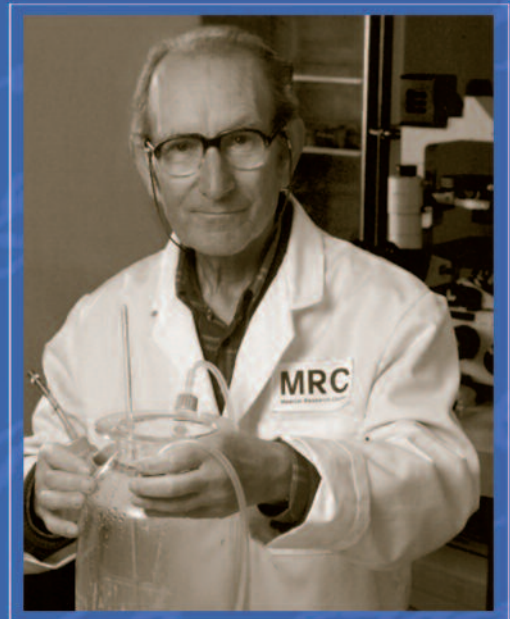
César Milstein (1927 - 2002)

Bioquímico argentino. Nació el 8 de octubre en Bahía Blanca. En 1984 recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, junto con Niels K. Jerne y Georg Köhler, por las teorías sobre la especificidad en el desarrollo y control del sistema inmunitario y el descubrimiento del principio de producción de anticuerpos monoclonales.

En 1945 se trasladó a la Capital Federal para estudiar en la Universidad de Buenos Aires y cuatro años más tarde, recibió su doctorado en química. Se trasladó a Cambridge, Inglaterra, beneficiado por una beca para trabajar en el *Medical Center Research*. Regresó a su país en 1961 y fue nombrado jefe del Departamento de Biología Molecular del Instituto Malbrán. Tras el golpe militar de 1962, el instituto fue intervenido y el trabajo de Milstein, perjudicado. Junto a su esposa partieron, a Gran Bretaña.

Junto a su colega George Köehler y entre 1973 y 1975 logran configurar los llamados anticuerpos monoclonales, de una pureza máxima, y por lo tanto, mayor eficacia en cuanto a la detección y posible curación de enfermedades. El hallazgo produjo una revolución en el proceso de reconocimiento y lectura de las células y de moléculas extrañas al sistema inmunológico. Los anticuerpos monoclonales pueden dirigirse contra un blanco específico y tienen una enorme diversidad de aplicaciones en diagnósticos, tratamientos oncológicos, en la producción de vacunas y en campos de la industria y la biotecnología.

Milstein no registró ninguna patente por su descubrimiento, pues pensaba que era propiedad intelectual de la humanidad y como tal, lo legó. De acuerdo con sus convicciones, su trabajo carecía de interés económico y solo poseía interés científico. El 25 de marzo del 2002 a los 75 años el argentino nacionalizado británico, falleció en Inglaterra víctima de una afección cardíaca.



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA