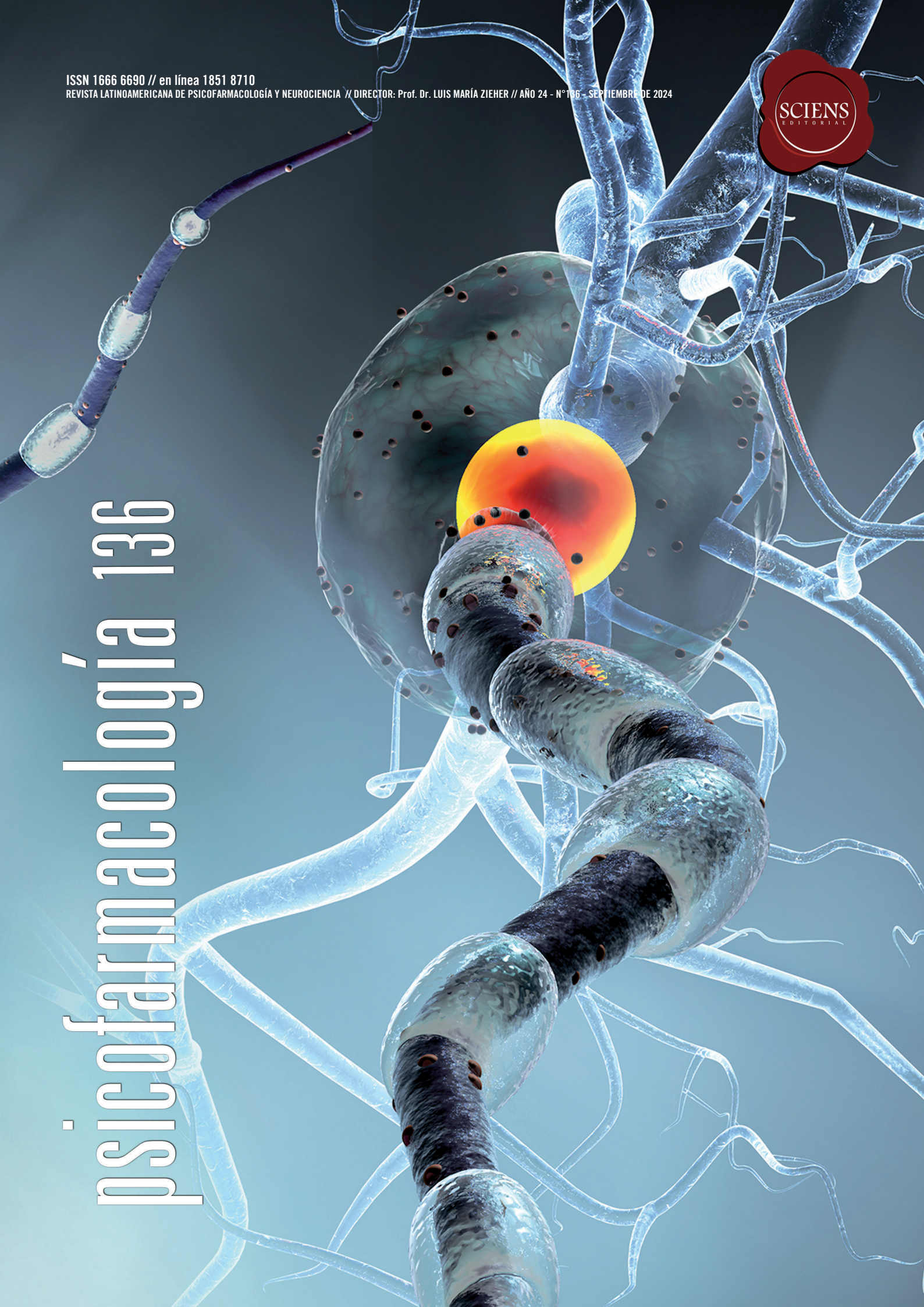


ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 24 - N°136 - SEPTIEMBRE DE 2024

SCIENS
EDITORIAL

psicofarmacología 136

An abstract, artistic illustration of a neuron. The central body (soma) is a large, dark, textured sphere with numerous small, dark, circular pores or receptors on its surface. A bright, glowing yellow and orange nucleus is positioned within the soma. Several long, thin, branching dendrites extend from the soma, rendered in a translucent, light blue color. The background is a gradient of light blue and white, with some faint, wispy lines suggesting a neural network or synaptic activity.

Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

Sumario

Artículos y revisiones

16 | Nuevas hipótesis sobre efectos alucinógenos del cannabis, una revisión sobre posibles mecanismos circuitales y moleculares
Dr. Héctor Alejandro Serra

13 | Efecto del estrés durante los primeros años de vida en el desarrollo del cerebro y su efecto a largo plazo
Dra. Gabriela B. Acosta

18 | Sociopatía adquirida
Dra. Alicia Beatriz Kabanchik

25 | Actualización en Psiconeurofarmacología: Brivaracetam
Farm. Mariano Scolari

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtitulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR HONORARIO

Prof. Dr. Luis María Zieher (†)

DIRECTOR EDICIÓN ARGENTINA

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

DIRECTOR EDICIÓN URUGUAYA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra.

Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITOR

Dr. Alexis Mejías Delamano

Médico (UBA).

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Medicina de la Industria Farmacéutica (UBA).

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

COORDINACIÓN Y DISEÑO

Lic. Leandro Otero

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela
Allegro Fabián
Antúnez Paula

Cohen Diego
Capellino Romina
D'Alessio Luciana
Derito María N.

Gómez Fernando M.
Mazzoglio y Nabar Martin J.
Forcada Pedro
Kabanchik Alicia

Sánchez Toranzo Adriana
Serfaty Edith
Tamosiunas Gustavo

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. 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, deslinando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Nuevas hipótesis sobre efectos alucinógenos del cannabis, una revisión sobre posibles mecanismos circuitales y moleculares

Resumen

Las alucinaciones son alteraciones de la percepción sensorial sin un estímulo externo evidente. Estas son cuadros complejos que involucra un procesamiento informativo cortical-subcortical total casi similar al sueño REM. Habría dos tipos de alucinaciones según el mecanismo y contexto involucrado, las oníricas y las psicóticas. Las primeras serían como un sueño vívido en el que el sujeto percibe que lo que le sucede no es real. Este tipo sería provocado por alucinógenos de mecanismo serotoninérgico o glutamatérgico. Las segundas presentan contenidos desordenados pero muy nítidos por lo que el sujeto no se da cuenta que está alucinando. Este tipo serían las típicas de la esquizofrenia o las causadas por sustancias de mecanismo dopaminérgico. Teniendo en cuenta que los receptores CB_1 pueden formar heterodímeros con receptores $5-HT_{2A}$ y D_2 postulamos si este pudiese ser el mecanismo molecular por el cual los compuestos cannábicos inducen alucinaciones.

Palabras clave

CB_1 – $5-HT_{2A}$ – D_2 – Alucinaciones – Cannabis.

Serra HA. "Nuevas hipótesis sobre efectos alucinógenos del cannabis, una revisión sobre posibles mecanismos circuitales y moleculares". *Psicofarmacología* 2024;136:4-12.

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

Introducción

Las alucinaciones son alteraciones de la percepción sensorial sin un estímulo externo evidente, pero para quien las padece son reales en forma más o menos convincente, esto significa que estos individuos le atribu-

yen al proceso una fuente externa a pesar de su génesis interna (1). Hay un sesgo en la definición del término tal vez por desconocimiento fisiopatológico, porque desde el punto de vista semántico un síndrome vertiginoso o un miembro fantasma son alucinaciones; y, sin embargo, no son consideradas tales, sino que el interés

en las alucinaciones suele centrarse cuando se dan en la esfera auditiva o visual acompañando a las enfermedades mentales.

Según Behrendt la percepción surge de la sincronización de las oscilaciones bioeléctricas gamma (ritmos electroencefalográficos registrados en la frecuencia de 40-50 Hz) en las redes talamocorticales establecidas con las cortezas sensoriales primarias, y sugiere que en los pacientes con esquizofrenia la modulación de tal actividad gamma talamocortical está alterada; esto permitiría que tales oscilaciones funcionen aun en ausencia de estímulos sensoriales concretos provocando fenómenos alucinatorios (2).

Sin embargo, un cuadro alucinatorio es un fenómeno complejo que involucra no solo las cortezas primarias sensitivas sino un procesamiento cortical-subcortical total, tal vez equivalente al procesamiento durante el sueño REM. Por ello, el atribuir la alucinación únicamente a las redes talamocorticales cuenta solo una parte de la historia ya que la actividad de estas redes se complementa con la de otros dos fenómenos indisolublemente asociados, la valoración-expectativa automática subcortical ante la percepción de nueva información o la reformulación de la preexistente y el foco atencional o spot que otorga al procesamiento continuo su diferenciación particular o concientización.

La valoración-expectativa y todo el despliegue emocional-actitudinal que la rodea estaría dada por interacción de los circuitos mesolímbocorticales y amigdalinos, mientras que el foco atencional se debería preferentemente a la activación colinérgica proveniente de los núcleos basales del cerebro anterior más la de los sistemas aminérgicos del tronco encefálico (3, 4). Para resumir lo antedicho, nuestro sistema nervioso en las buenas y en las malas sería una suerte de sincicio funcional que procesa toda la información en un continuum espacio-tiempo flexible y dinámico (5).

El consumo recreativo de cannabis va en aumento. Existen pruebas que dicho consumo en la población general causa sintomatología psicótica, entre ellas alucinaciones (6-9), relación que es específica y no depende de la presencia previa de otro cuadro psiquiátrico (10). Subsecuentemente se demostró que el responsable de estos cuadros era el fitocannabinoides psicoactivo Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), uno de los componentes ma-

yoritarios del cannabis (11). Como contrapartida, los preparados con mayor contenido de cannabidiol (CBD), el otro componente mayoritario, producirían supuestamente menos síntomas psiquiátricos entre los consumidores. Tal apreciación condujo a sugerir que el CBD exhibía propiedades antipsicóticas antagonizando al THC (12) lo que se explicaría porque el THC es un agonista total CB1 mientras que el CBD es un agonista parcial (13). Sin embargo, dos revisiones sistemáticas mostraron que no era recomendable usar cannabis medicinal o CBD en pacientes con esquizofrenia (14, 15).

De acuerdo con el mecanismo fármaco-toxicológico y al contexto donde aparecen, podrían considerarse dos tipos de alucinaciones, las oníricas y las psicóticas (16). Las primeras tienden a experimentarse como un sueño vívido en el que el sujeto percibe que está alucinando o lo que padece no es real. Este tipo sería desencadenado por alucinógenos de mecanismo serotoninérgico (agonistas parciales puros o selectivos 5-HT_{2A} como la psilocibina) o glutamatérgico (bloqueantes parciales del canal NMDA sobre el sitio sigma como la fenciclidina). Las segundas tienden a ser desordenadas, pero con contenido tan nítido que el sujeto no se da cuenta que está alucinando, sino que las vivencia como reales. Este tipo serían las típicas de la esquizofrenia o las desencadenadas por sustancias de mecanismo dopaminérgico (agonistas totales D₂ como el LSD y otras ergolíneas). Teniendo en cuenta que los receptores CB1 pueden formar heterodímeros con los 5-HT_{2A} y D₂ (17, 18), nos preguntamos si este sería el mecanismo por el cual los compuestos cannábicos inducen alucinaciones y en base a esto cuál sería el tipo resultante más frecuente.

Por lo tanto, el objetivo principal de este trabajo es brindar una explicación molecular sobre la génesis de las alucinaciones en el contexto del consumo de cannabis. Secundariamente, se pretende analizar como interactúan los distintos receptores acoplados a las proteínas G (GPCR) en un entorno circuital e integrar los fenómenos descriptos bajo la visión de la biología de sistemas.

El manejo y procesamiento de la información por los neurocircuitos, un panorama general

La información en general va circulando continuamente por toda la corteza y estructuras subcorticales. Independientemente de su modalidad (sensorial, procedural, cognitiva) va procesándose según las necesi-

dades del organismo para modelar su comportamiento y devenir, a la vez que se guarda lo importante y se va descartando el resto, así el olvido deja lugar a nuevos recuerdos. La nueva información ingresa por las cortezas somestésicas primarias y olfatoria y tiende a converger con mayor o menor grado de procesamiento hacia cortezas asociativas, emocionales y superiores mientras va fusionándose con la preexistente mediante la participación de los distintos ductos corticoestriales (3) y el hipocampo.

Toda vez que los seres humanos procesamos información se produce automáticamente una valoración-expectativa de la misma. Su relevancia surge cuando se extrae del ciclo automático y se coloca en un plano consciente, tal vez porque toda valoración va acompañada de cierta carga de ansiedad ya que la amígdala advierte sobre posibles peligros ambientales, aun cuando no existan realmente. Si la expectativa se cumple sin importar su relevancia, hay una saliencia gratificante con hipertimia producto de la actividad del estriado ventral y su influencia sobre las cortezas emocionales (y según lo aprendido los individuos nos adjudicamos recompensas, aparece el buen humor y se calma nuestra ansiedad) o a lo sumo, si el resultado del proceso es muy negativo, se da una extinción. Si, por el contrario, la expectativa no se cumple, hay una saliencia negativa por no anulación amigdalina con hipotimia que es directamente proporcional a la relevancia adjudicada (aquí, los individuos podemos extinguir por reemplazo la ansiedad si consideramos que la importancia es baja, o podemos continuar ansiosos y temerosos, o en el peor de los casos, padecer fobias, mal humor, ira y frustración intensa si creíamos que la relevancia era alta).

La rápida confluencia de toda información sobre las estructuras subcorticales como amígdala, estriado ventral e hipocampo y su valoración automática es una herencia evolutiva animal que, al provocar un alerta instantáneo en el hipotálamo y tronco encefálico para la eventual lucha o huida, o bien una activación del estriado ventral para eventualmente frenar el alerta o gratificar una situación dada, genera las condiciones necesarias para la supervivencia ante la hostilidad del entorno (resiliencia). Por demás, bajo nuevas hipótesis, en el ser humano el fracaso de este procesamiento primitivo en favor del estrés continuo sería un condicionante de los trastornos de ansiedad y del humor, mientras que su fracaso en favor de la gratificación continua sería un

elemento hacia las adicciones.

La corteza recibe información de la propia corteza, del tálamo, de los núcleos aminérgicos mesencefálicos (sistema modulador difuso), del sistema activador colinérgico del cerebro anterior y desde el hipotálamo lateral; la procesa y la devuelve de nuevo a la corteza, al tálamo, al cuerpo estriado, al hipocampo y amígdala, a varios núcleos del tronco y a las astas anteriores de la médula espinal, todo esto a través de los distintos tractos de sustancia blanca (19). Esta maraña de procesamiento está conformada por neuronas largas de proyección glutamatergicas excitatorias o células principales que corresponden al 80-85% del total, interneuronas GABAérgicas inhibitorias cortas que suman el 15-20% restante, y fibras aferentes, eferentes y de interconexión (20). Debe recordarse que las interneuronas GABAérgicas más abundantes son las células en Cesta que están integradas a los circuitos aferentes corticales para filtrar aún más la información y mejorar los mecanismos atencionales, y dentro de este subgrupo, las CCK positivas son las que expresan la mayoría receptores cannabinoides CB₁ (21).

Al tomar en cuenta lo mencionado bajo una concepción unificadora, una determinada tarea procesal que encare el sistema sería llevada a cabo por grupos neuronales redundantes de tal modo que su pérdida parcial (por diversos procesos fisiológicos y/o patológicos) podría ser compensada aceptablemente, siempre y cuando se conserve una conectividad suficiente que no afecte el continuum de las redes establecidas entre todos sus componentes (22). No obstante, a los fines prácticos más allá del tal continuum debemos para el análisis enfocar la actividad de ciertas estructuras sin desmedro de las demás.

Así, las cortezas sensoriales primarias establecen el proceso principal de entrada de nueva información, mientras que la prefrontal y cingulada anterior hacen la valoración informativa automática por sus vínculos con el estriado ventral y otras estructuras del ducto afectivo límbico (Figura 1).

Las redes talamocorticales son conexiones de ida y vuelta que resultan sumamente importantes para la percepción e incorporación informativa en general (2). Su función es facilitar el flujo de información entre el tálamo y las cortezas a través de estímulos recíprocos y sincrónicos; estímulos que se filtran y direccionan gra-

cias a las interneuronas GABAérgicas mencionadas que operan en conjunto con los sistemas monoaminérgicos y colinérgicos, para producir constantemente estados cognitivos sobre la información circulante. La percepción y acceso de nueva información sensorial más la circulación constante de la información interna ya procesada es un devenir continuo que construye nuestra conciencia reflexiva.

De la misma forma, distintas zonas en la corteza prefrontal (CPF) y cingulada anterior (CCA) van alternado en la valorización-expectativa ante el devenir informativo en un ida y vuelta indirecto con el estriado, especialmente ventral, y tálamo-núcleos dopaminérgicos mesencefálicos (23). La CPF ventromedial evalúa situaciones rápidamente, a menudo justo antes o durante su ocurrencia; la corteza orbitofrontal (COF) compara

ideas preconcebidas con la realidad y en función de los resultados genera saliencias gratificantes, finalmente el área dorsal de la CCA es un nodo entre los circuitos de acción-motores con los de gratificación por provenientes de la COF (recompensa ligada a la selección de acciones y tareas). Los vínculos con la cubierta del núcleo accumbens desde la CPF ventromedial o las regiones centrales y laterales del estriado ventral desde la COF cierra el círculo permitiéndole a la CCA vincularse con el estriado dorsal para producir salidas cognitivas y procedurales.

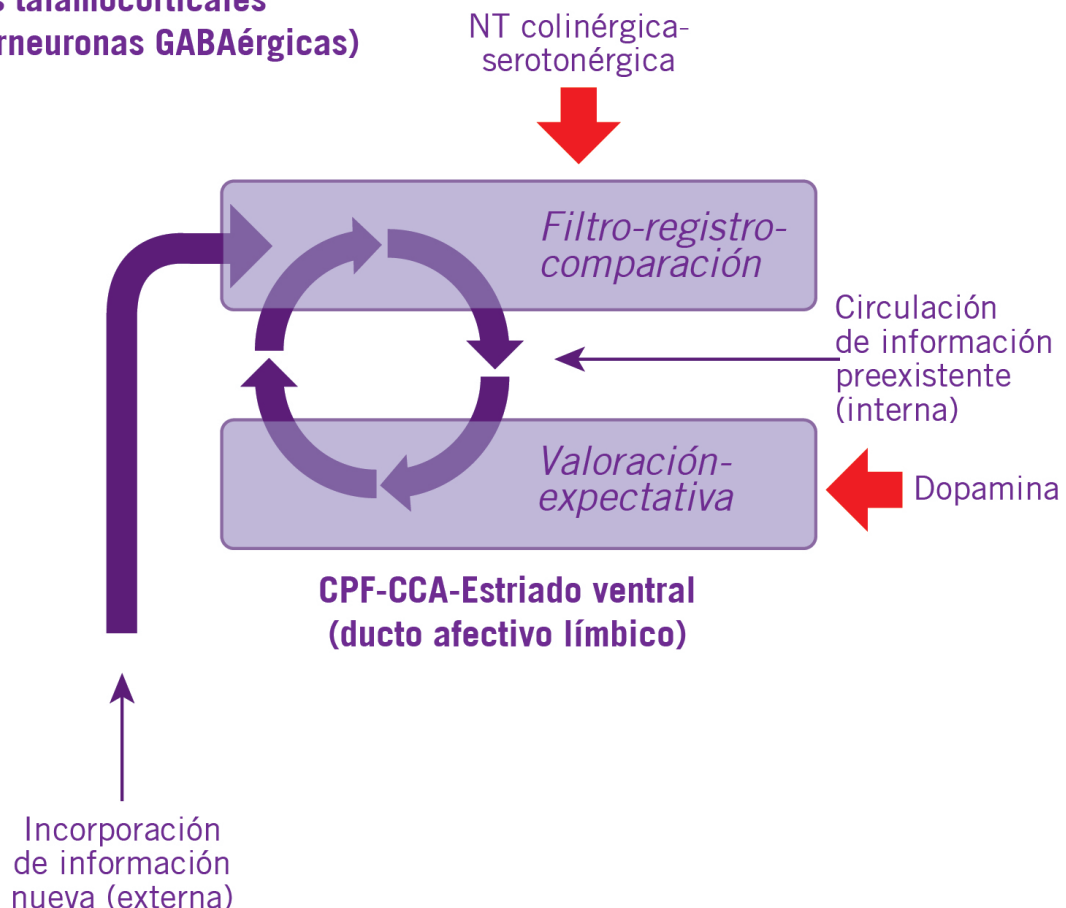
Aspectos moleculares y farmacodinámicos en la profundidad de los neurocircuitos

Como hemos comentado en la introducción, las alucinaciones inducidas por sustancias de abuso reconocerían entre otros mecanismos serotoninérgicos o dopa-

Figura 1

Modelo de incorporación y procesamiento informativo a lo largo de la vida. El lienzo en blanco que es nuestro cerebro se va llenando de información relevante para nuestro devenir y esta circula y se renueva con lo recientemente incorporado de tal manera de conformar nuestra conciencia reflexiva.

Cortezas sensoriales primarias (redes talamocorticales e interneuronas GABAérgicas)



minérgicos (16). En esa línea, los agonistas parciales 5-HT_{2A} como la psilocibina o los agonistas totales D₂ como el LSD* y otras ergolinas, resultan alucinógenos potentes. Pero si el THC actúa sobre los receptores CB₁ como sería posible que pudiese producir efectos atribuibles a otros receptores.

Los receptores 5-HT_{2A}, D₂ y CB₁ son receptores acoplados a proteínas G (GPCR), la mayor superfamilia de receptores con más de 800 miembros (24). Los miembros de esta familia pueden asociarse en heterodímeros (17, 18, 25). Sin embargo, existen diferencias sustanciales en la ubicación y cantidades de estos receptores a lo largo del sistema nervioso central (SNC) por lo que pueden colocalizarse solamente en neuronas de regiones específicas.

Los receptores CB₁ son los GPCR más abundantes del SNC, incluso equiparables en cantidad a los receptores ionotrópicos NMDA y GABA_A (26). Sin embargo, su distribución no es pareja (27): la mayor cantidad se halla en la neocorteza, el hipocampo, la amígdala y el núcleo olfatorio anterior; le siguen el estriado, los núcleos septales y del cerebro anterior; por último, la menor cantidad de CB₁ se halla en la corteza cerebelosa, los núcleos antero dorsales y reticular del tálamo, la habénula, el hipotálamo anterior, ciertas regiones del tronco (sustancia gris periacuductal, núcleo dorsal del vago y área postrema) y el asta dorsal de la médula. En la corteza, hipocampo y amígdala el 90% se expresa específicamente en las interneuronas GABAérgicas CCK positivas (existiendo como una gran reserva de receptores ya que la mayoría es inactiva) y el 10% restante en las terminales excitatorias glutamatérgicas y aminérgicas como receptores presinápticos (21,26-28). En el estriado el 85% se expresa en todas las neuronas de proyección GABAérgicas espinosas medianas (MSSN), independientemente de su coexpresión fenotípica (vía directa o indirecta) y un 15% sobre interneuronas parvalbúmina positivas de regulación (27).

Los receptores 5-HT_{2A} tienen una distribución más limitada en el SNC (29), aunque también la mayor cantidad de ellos se expresa en la neocorteza, los núcleos mamilares hipotalámicos, las estructuras olfatorias, los núcleos pontinos y de los pares craneales; en menor medida se hallan en el hipocampo (células CA3), núcleo rojo, amígdala, estriado y sustancia negra pars compacta. En la corteza se encuentran sobre las células piramidales

de la capa V, en todo tipo de interneuronas GABAérgicas de las capas IV a VI, en otras células no piramidales de la capa VIb (postsinápticos) y también podrían ubicarse sobre aferentes talámicos a la capa V (presinápticos) (30) y en astrocitos (31). En el estriado se hallan sobre las dendritas y somas de las MSSN y algunas neuronas del globo pálido (todos postsinápticos) (31) pero no sobre las neuronas grandes colinérgicas (32).

Los receptores D₂ tienen una expresión central más limitada aún. Solo se hallan en el estriado, CPF, hipotálamo y acúmulos dopaminérgicos del tronco (especialmente sustancia negra pars compacta, área tegmental ventral y área postrema). En el estriado tanto dorsal como ventral hallan sobre las MSSN de la vía indirecta como receptores postsinápticos, en sus aferentes glutamatérgicos corticales como receptores presinápticos y en la propias terminales dopaminérgicas como autoceptores presinápticos (33).

Los D₂ y CB₁ se acoplan a Gi por lo que su activación por sus ligandos endógenos, dopamina y 2-araquidionilglicerol respectivamente, produce inhibición de la síntesis de AMPc (por inhibición de la adenilato ciclasa) e hiperpolarización (por apertura de canales de K⁺ operados por proteínas G o GIRK y cierre de canales de Ca²⁺ tipo L) (34, 35). Por el contrario, los 5-HT_{2A} se acoplan a Gq por lo que su activación por serotonina ocasiona la hidrólisis de fosfatidilinositol por la fosfolipasa A2 liberando inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG) que provocan una importante estimulación iónica (por aumento de Ca²⁺ citosólico) y metabólica (vía proteína quinasa C) (36).

Los receptores aminérgicos D₂ y 5-HT_{2A} por su localización son moduladores de la actividad pre y postsináptica (sobre los terminales glutamatérgicos inhiben o estimulan la liberación de glutamato y sobre las dendritas y somas postsinápticos la génesis de potenciales inhibitorios o excitatorios, respectivamente), y sobre las terminales de la vía mesolimbocortical los D₂ inhiben la liberación de dopamina (37). En cambio, los CB₁ provocan inhibición celular inmediata, este mecanismo se aprovecha para inhibir en forma transináptica la neurotransmisión glutamatérgica general a lo largo del SNC o facilitar la actividad de las neuronas principales en las estructuras que los contienen, por ejemplo, corteza o área tegmental ventral (26, 38, 39).

*El LSD es tanto agonista parcial 5-HT_{2A} como agonista D₂.

Los GPCR se oligomerizan; sin embargo, la forma más común es la dimérica. Esta forma homo o heterodimérica da los receptores mayor estabilidad durante su vida útil y enriquece la capacidad de interacción con otras proteínas intracelulares como el citoesqueleto periódico, el organizador de la disponibilidad proteica de una membrana biológica (40). Los dímeros circulan mejor entre los compartimientos celulares y permanecen más tiempo en la membrana plasmática. Por el contrario, los monómeros sufren una rápida internalización-degradación. La unión de los agonistas favorece la estructura dimérica mientras que la de los antagonistas/agonistas inversos favorece la monomérica. De la misma forma el colesterol y otros lípidos de membrana son moduladores hacia la oligomerización o hacia la monomerización (41).

Los CB₁ forman heterodímeros con otros GPCR como D₂, 5-HT_{2A}, Ox1 (orexina), A_{2A} (adenosina) y los opioides MOR y DOR (17, 18, 42-44). Adicionalmente, los receptores 5-HT_{2A} forman heterodímeros con 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, mGlu₂ (metabotropo glutamato), D₂ y CRFR1 (hormona liberadora de ACTH) (25, 36). Y, por último, los receptores D₂ forman heterodímeros con D₁, D₃, A_{2A}, SST₅ (somatostatina) y NTSR1 (neurotensina) (45, 46).

En los heterodímeros la respuesta final suele depender de uno de los agonistas presentes, predominancia que debe interpretarse como un sesgo en la selección de la señalización disponible para ellos (42). Por ejemplo, junto a los CB₁ los receptores 5-HT_{2A} cambiarían su señal excitatoria G_q a inhibitoria G_i o G_o como lo hacen en presencia de psilocibina (36) o los D₂ pasarían de inhibir (respuesta G_i) a estimular las células postsinápticas (respuesta G_s que aumenta el AMPc). Adicionalmente podrían interactuar con otras proteínas intracelulares competidoras de la β-arrestina como CRI-P1a/b, SGIP1 y GASP1 retardando la endocitosis y otras señales CB₁ a largo plazo que se desencadenan (43).

Los fitocannabinoides son agonistas CB₁; debido a la presencia de anillos en su estructura se comportan como moléculas más rígidas que los agonistas endógenos por lo que propiciarían dímeros sesgados, en principio parecidos a los naturales, pero no iguales. En suma, hay evidencias moleculares suficientes para considerar que los receptores CB₁, D₂ y 5-HT_{2A} puedan asociarse en forma heterodimérica y justificar la aparición de alucinaciones en ciertos consumidores de cannabis.

Discusión y conclusiones

Si bien las alucinaciones pueden responder a múltiples causas tanto primarias, por ejemplo, privación sensorial, como secundarias, por ejemplo, consumo de sustancias de abuso o cuadros psicóticos (16), su desarrollo implica mecanismos complejos que probablemente sean diferentes según el contexto. Para dilucidar su base neurobiológica con relación al consumo de cannabis hemos presentado evidencias circuitales y farmacodinámicas que si bien sostienen ciertas posibilidades no hacen más que generar nuevas preguntas.

El determinar si son de tipo onírico, de tipo psicótico o de tipo mixto es una simplificación que permite considerar ciertos mecanismos fisiopatológicos que vale la pena explorar, pero para ello, deberían asumirse tres cosas y asociarlas:

- Qué es lo que ocurriría con la ideación durante el sueño REM ya que esto puede asemejarse a los fenómenos alucinatorios.
- Cómo se procesaría el registro informativo de las percepciones por las redes talamocorticales y subcorticales.
- Cómo influirían los heterómeros CB₁, 5-HT_{2A} y D₂, en el funcionamiento de tales redes.

La actividad onírica vívida ocurre durante el sueño REM. En esta etapa, el registro eléctrico cerebral es similar al de la vigilia (con ritmos rápidos y estrechos tipo beta y gamma). En ese instante se produciría entre todas las cortezas y regiones subcorticales un arreglo de información sensible, vital y necesaria para la supervivencia y homeostasis del organismo. Entonces, podríamos especular que la función principal del dormir sería constituir o consolidar memorias útiles a largo plazo y borrar las innecesarias. Si los sueños dependen de las experiencias recientes y de los registros previos, lo que se sueña sería un ensamblaje de fragmentos discretos e incompletos de memorias que se fusionan para crear un nuevo relato o trama sintetizando la información. Como esta síntesis es libre, abierta y sin restricciones parece en muchas ocasiones delirante e ilógica. Es el delirio onírico que planteó Hobson que implica desorientación, amnesia, alucinosis visual y confabulación si los pacientes son despertados bruscamente o si exhiben ciertos trastornos del sueño (47-49).

Si durante la vigilia se produce continuamente el registro de lo nuevo y su comparación y valoración con lo

procesado (*on line*) para decidir-intuir lo supuestamente mejor, hechos que generan expectativa y cambios del humor. Durante el sueño REM el registro y comparación informativa desde el exterior se anula (*off line*), pero la selección y valoración informativa es más sólida pues se establecería el conexionado neuroplástico que se traduciría en un aprendizaje efectivo.

Entonces podría decirse que la circuitería o redes responsables del registro e incorporación informativa serían puramente corticales (redes talamocorticales), pero las responsables de su comparación-valoración serían corticales-subcorticales (circuitos mesolímbicos, ducto afectivo límbico), automatizándose en la vigilia y consolidándose en el sueño.

Teniendo en cuenta lo relatado, las alucinaciones de tipo onírico surgirían como una alteración del registro perceptual a nivel cortical, pero conservando el contexto y la valoración informativa con lo cual el individuo puede concebir que está alucinando. En cambio, las de tipo psicótico surgirían como una alteración de la circulación y valoración de la información interna (a nivel cortical-subcortical) con lo cual el individuo percibe un exceso informativo inexistente o no relevante, que se traduciría en imágenes, voces o representaciones más

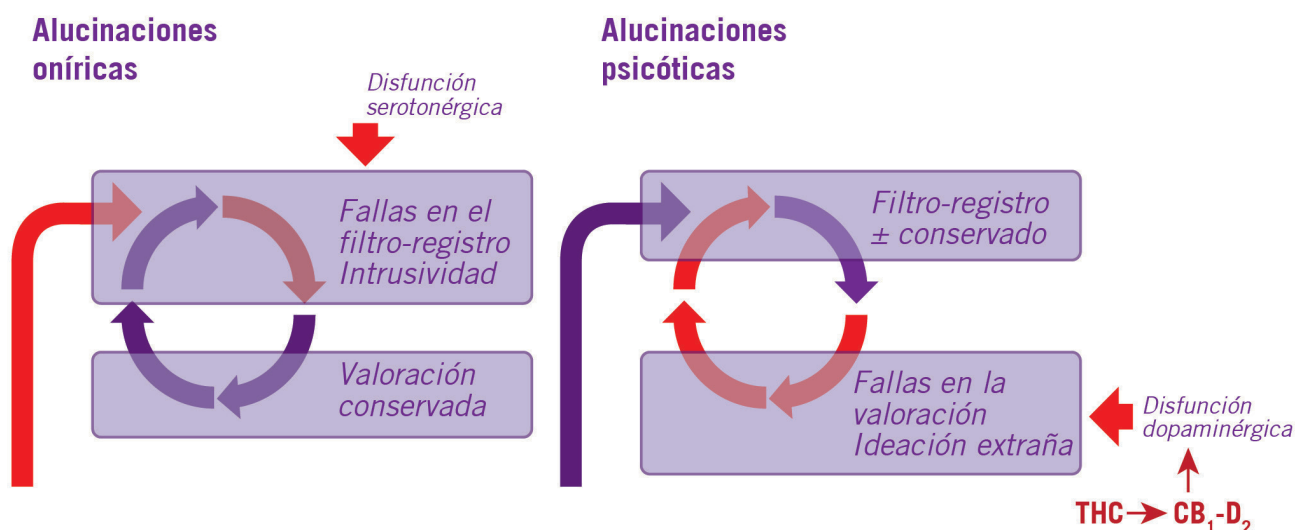
complejas no reales, pero sumamente relevantes para él (Figura 2).

El aspecto molecular de las alucinaciones apunta a la alteración directa de la neurotransmisión aminérgica o glutamatérgica en cualquiera de sus pasos (síntesis, almacenamiento, liberación, efecto y terminación) por las sustancias de abuso. En el contexto del consumo de cannabis, el THC, al ser agonista exógeno de los receptores CB_1 , es capaz de modificar estas neurotransmisiones y, en individuos predispuestos, provocar cuadros alucinatorios puesto que los CB_1 se hallan ampliamente distribuidos en el SNC para modular el funcionamiento nervioso general.

Si bien el mecanismo final no se conoce aún, es posible especular con que la heterodimerización de los CB_1 con receptores de “receptores que median cuadros alucinatorios” como los $5-HT_{2A}$ y los D_2 comprobada en modelos animales y células de prueba (17, 18, 26, 43) podría ser la base molecular que justifique las alucinaciones por cannabis. Sin embargo, en la corteza los receptores CB_1 y $5-HT_{2A}$ casi no coinciden, los primeros se expresan en su gran mayoría sobre las interneuronas GABAérgicas en Cesta CCK positivas que suelen residir en las capas II a IV, mientras que los segundos se

Figura 2

Los modelos de alucinación tras la falla de alguno de los procesamiento informativos: Izquierda, las alucinaciones oníricas serían producto de una falla en la incorporación de información nueva o reciente y propiciadas por un mecanismo serotoninérgico. Derecha, las alucinaciones psicóticas serían resultado de una falla en la valoración de información tanto reciente como reciclada y propiciadas por un mecanismo dopaminérgico. Los fitocannabinoides psicoactivos podrían causarlas a través de la heterodimerización CB_1 - D_2 sobre la vía indirecta en el estriado ventral.



ubican sobre las células piramidales de la capa V y en todos los tipos de interneuronas GABAérgicas de las capas IV a VI. En cambio, sí coinciden en el estriado dorsal y ventral los tres tipos de receptores; especialmente los D_2 y CB_1 sobre las MSSN de proyección de la vía indirecta (postsinápticos) y las terminales dopaminérgicas (presinápticos) que las sirven (18, 33).

Ahora bien, los agonistas CB_1 y D_2 actuando solos producen inhibición celular vía G_i , pero como las alucinaciones tienen un corte excitatorio podría especularse que los fitocannabinoides, como estructuras rígidas que son, promueven heterómeros CB_1 - D_2 particulares y, a través de ellos, serían responsables de producir un agonismo sesgado desplazando las señales inhibitorias individuales a excitatorias globales vía G_s (25) que produzcan los efectos de otros alucinógenos.

La salida final del estriado por el globo pálido interno y estructuras asociadas es inhibitoria del tálamo y ciertas estructuras mesencefálicas (p ej., núcleo rojo, núcleos vestibulares) por lo que podría ser un filtro para el reciclaje informativo subcortical, filtro que permitiese por ejemplo, que el ducto afectivo límbico inhiba los alertas ansiogénicos excesivos de la amígdala. Como esta salida es a su vez inhibida por la vía directa (con aumento del flujo informativo) y favorecida por la vía indirecta (con freno al flujo informativo), ambas controladas por la dopamina a través de sus receptores D_1 y D_2

respectivamente (3), podría especularse entonces que los dímeros CB_1 - D_2 causan una disfunción temporal de la vía indirecta (y falla del filtro propuesto) permitiendo la inserción en el devenir informativo de constructos sin valor aparente como si fuese información vital y ello contribuiría a que el efecto alucinógeno padecido sea de tipo psicótico remedando el ocasionado por ergolinas.

En suma, la biología de sistemas nos muestra tres niveles probables de operación del THC al inducir alucinaciones, el social-individual donde los individuos padecen el fenómeno alucinatorio con consecuencias dispares aunque potencialmente peligrosas para ellos o el entorno social; el orgánico-tisular donde los neurocircuitos subcorticales son forzados apreciar información vana o intrusivo-imperativa, y el celular-molecular donde los posibles heterodímeros con el receptor CB_1 causan las modificaciones excitatorias que interferirían en el procesamiento informativo.

Cualquiera sea el nivel estudiado sus vínculos con los demás son inextricables pues la disfunción de cualquiera de ellos repercute en el todo, causando los trastornos alucinatorios en individuos sensibles al consumo de cannabis. En principio, por los mecanismos y circuitos descriptos las alucinaciones serían psicóticas o, a lo sumo, mixtas psicótico-oníricas. El desplazamiento hacia una forma u otra sería función de las características vitales e idiosincráticas de los consumidores..

Referencias bibliográficas

1. Boska P. On the neurobiology of hallucinations. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 260-2.
2. Behrendt RP. Dysregulation of thalamic sensory "transmission" in schizophrenia: Neurochemical vulnerability to hallucinations. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 356-72. doi: 10.1177/0269881105057696.
3. Fadel DO, Zieher LM. Capítulo 4 Procesamiento de la señalización en el sistema nervioso central. En: Zieher LM, Alvano SA, Fadel DO, Iannatuno RF, Serra HA, eds. *Psiconeurofarmacología Clínica y sus Bases Neurocientíficas* 3ra ed. Buenos Aires: Ursino 2003; pp 49-78.
4. Fadel DO, Zieher LM, Serra HA. Capítulo 21 Neurotransmisión colinérgica. En: Zieher LM, Alvano SA, Fadel DO, Iannatuno RF, Serra HA, eds. *Psiconeurofarmacología Clínica y sus Bases Neurocientíficas* 3ra ed. Buenos Aires: Ursino 2003; pp 405-20.
5. Basar E, Düzgün A. The CLAIR model: Extension of Brodmann areas based on brain oscillations and connectivity. *Int J Psychophysiol* 2016; 103:185-98. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.02.018.
6. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 319-27. doi: 10.1093/aje/kwf043.
7. Ben Amar M, Potvin S. Cannabis and psychosis: What is the link? *J Psychoactive Drugs* 2007; 39: 131-42. doi: 10.1080/02791072.2007.10399871.
8. Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, ten Have M, van Os J. Cannabis use and expression of mania in the general population. *J Affect Disord* 2006; 95: 103-10. doi: 10.1016/j.jad.2006.05.002.
9. Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 116-22. doi:10.1192/bjp.178.2.116.
10. Ferdinand RF, van der Ende J, Bongers I, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis-psychosis pathway independent of other types of psychopathology. *Schizophr Res* 2005; 79: 289-95. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.027.
- 11) D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Georgieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1558-72. doi: 10.1038/sj.npp.1300496.
12. Leweke FM, Rohleder C, Gerth CW, Hellmich M, Pukrop R, Koethe D. Cannabidiol and amisulpride improve cognition in acute schizophrenia in an explorative, double-blind, active-controlled, randomized clinical trial. *Front Pharmacol* 2021; 12: 614811. doi: 10.3389/fphar.2021.614811.
13. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1048-58. doi: 10.1056/NE-

JMral407304.

- 14. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, Ganesh S, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Howes OD. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; 7:344-53. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30074-2.
- 15. Ahmed S, Roth RM, Stanciu CN, Brunette MF. The impact of THC y CBD on schizophrenia: A systematic review. *Front Psychiatry* 2021; 12: 694394. doi: 10.3389/fpsy.2021.694394.
- 16. Jalal B. The neuropharmacology of sleep paralysis hallucinations: Serotonin 2A activation and a novel therapeutic drug. *Psychopharmacology-Berl* 2018; 235: 3083-91. doi: 10.1007/s00213-018-5042-1.
- 17. Viñals X, Moreno E, Lanfumey L, Cordomí A, Pastor A, de La Torre R, Gasperini P, Navarro G, Howell LA, Pardo L, Lluís C, Canela EI, McCormick PJ, Maldonado R, Robledo P. Cognitive impairment induced by delta9-tetrahydrocannabinol occurs through heteromers between cannabinoid CB1 and serotonin 5-HT2A receptors. *PLoS Biology* 2015; 13: e1002194. doi: 10.1371/journal.pbio.1002194.
- 18. Bagher AM, Laprairie RB, Toguri JT, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Bidirectional allosteric interactions between cannabinoid receptor 1 (CB1) and dopamine receptor 2 long (D2L) heterotetramers. *Eur J Pharmacol* 2017; 813: 66-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.07.034.
- 19. Bullock DN, Hayday EA, Grier MD, Tang W, Pestilli F, Heilbronner SR. A taxonomy of the brain's white matter: Twenty-one major tracts for the 21st century. *Cereb Cortex* 2022; 32: 4524-48. doi: 10.1093/cercor/bhab500.
- 20. Meyer HS, Schwarz D, Wimmer VC, Schmitt AC, Kerr JND, Sakmann B, Helmstaedter M. Inhibitory interneurons in a cortical column form hot zones of inhibition in layers 2 and 5A. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 16807-12. doi: 10.1073/pnas.11136481.
- 21. Tremblay R, Lee S, Rudy B. GABAergic interneurons in the neocortex: From cellular properties to circuits. *Neuron* 2016; 91: 260-92. doi: 10.1016/j.neuron.2016.06.033.
- 22. Herbet G, Duffau H. Revisiting the functional anatomy of the human brain: Toward a metanetworking theory of cerebral functions. *Physiol Rev* 2020; 100: 1181-228. doi: 10.1152/physrev.00033.2019.
- 23. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci* 2016; 18: 7-21. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/shaber.
- 24. Stevens RC, Cherezov V, Katritch V, Abagyan R, Kuhn P, Rosen H, Wüthrich K. The GPCR Network: A large-scale collaboration to determine human GPCR structure and function. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 25-34. doi: 10.1038/nrd3859.
- 25. Maroteaux L, Béchade C, Roumier A. Dimers of serotonin receptors: Impact on ligand affinity and signaling. *Biochimie* 2019; 161: 23-33. doi: 10.1016/j.biochi.2019.01.009.
- 26. Busquets-García A, Bains J, Marsicano G. CB1 receptor signaling in the brain: Extracting specificity from ubiquity. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 4-20. doi: 10.1038/npp.2017.206.
- 27. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003; 83: 1017-66. doi: 10.1152/physrev.00004.2003.
- 28. Freund TF, Katona I. Perisomatic inhibition. *Neuron* 2007; 56: 33-42. doi: 10.1016/j.neuron.2007.09.012.
- 29. Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G. Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family mRNAs: Comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Mol Brain Res* 1994; 23: 163-78. doi: 10.1016/0169-328x(94)90223-2.
- 30. Weber ET, Andrade R. Htr2a gene and 5-HT2A receptor expression in the cerebral cortex studied using genetically modified mice. *Front Neurosci* 2010; 4: 36. doi: 10.3389/fnins.2010.00036.
- 31. Xu T, Pandey SC. Cellular localization of serotonin(2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain Res Bull* 2000; 51: 499-505. doi: 10.1016/s0361-9230(99)00278-6.
- 32. Benarroch EE. Effects of acetylcholine in the striatum: Recent insights and therapeutic implications. *Neurology* 2012; 79: 274-81. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825fe154.
- 33. Martel JC, Gatti McArthur S. Dopamine receptor subtypes, physiology and pharmacology: New ligands and concepts in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1003. doi: 10.3389/fphar.2020.01003.
- 34. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78: 189-225. doi: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.
- 35. Walsh KB, Andersen HK. Molecular pharmacology of synthetic cannabinoids: Delineating CB1 receptor-mediated cell signaling. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 6115. doi: 10.3390/ijms21176115.
- 36. xMarin P, Bécamel C, Chaumont-Dubel S, Vandermoere F, Bockaert J, Claeysen S. Classification and signaling characteristics of 5-HT receptors: Toward the concept of 5-HT receptosomes. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* Vol 31. Amsterdam: Elsevier; 2020; Chapter 5: pp 91-120. doi: 10.1016/B978-0-444-64125-0.00005-0.
- 37. Liu C, Goel P, Kaeser PS. Spatial and temporal scales of dopamine transmission. *Nat Rev Neurosci* 2021; 22: 345-58. doi: 10.1038/s41583-021-00455-7.
- 38. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 2002; 296: 678-82. doi: 10.1126/science.1063545.
- 39. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: From mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci* 2020; 22: 241-50. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/rspanagel.
- 40. Zhou R, Han B, Xia C, Zhuang X. Membrane-associated periodic skeleton is a signaling platform for RTK transactivation in neurons. *Science* 2019; 365: 929-34. doi: 10.1126/science.aaw5937.
- 41. Gahbauer S, Böckmann RA. Membrane-mediated oligomerization of G protein coupled receptors and its implications for GPCR function. *Front Physiol* 2016; 7: 494. doi: 10.3389/fphys.2016.00494.
- 42. Zhang L, Zhang JT, Hang L, Liu T. Mu opioid receptor heterodimers emerge as novel therapeutic targets: Recent progress and future perspective. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1078. doi: 10.3389/fphar.2020.01078.
- 43. Lu HC, Mackie K. Review of the endocannabinoid system. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021; 6: 607-15. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016.
- 44. Delgado D, Cortés A, Mallol J, Casadó V, Lanciego JL, Franco R, Lluís C, Canela EI, McCormick PJ. Cannabinoid receptors CB1 and CB2 form functional heteromers in brain. *J Biol Chem* 2012; 287: 20851-65. doi: 10.1074/jbc.M111.335273.
- 45. Maggio R, Aloisi G, Silvano E, Rossi M, Millan MJ. Heterodimerization of dopamine receptors: new insights into functional and therapeutic significance. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 Suppl 4: S2-7. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70826-0.
- 46. Ullmann T, Gienger M, Budzinski J, Hellmann J, Hübner H, Gmeiner P, Weikert D. Homobivalent dopamine D2 receptor ligands modulate the dynamic equilibrium of D2 monomers and homo- and heterodimers. *ACS Chem Biol* 2021; 16: 371-9. doi: 10.1021/acscchembio.0c00895.
- 47. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron* 2017; 93: 747-65. doi: 10.1016/j.neuron.2017.01.014.
- 48. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 591-605. doi: 10.1038/nrn895.
- 49. Paller KA, Oudiette D. Sleep Learning Gets Real. *Sci Am* 2018; 319: 26-31. doi: 10.1038/scientificamerican1118-26.

Dra. Gabriela B. Acosta

Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT)- CONICET-Universidad Favaloro.
Fundación INECO.
Marcelo T. de Alvear 1632, C1021ABA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2024
Fecha de aceptación: 29 de junio de 2024

Efecto del estrés durante los primeros años de vida en el desarrollo del cerebro y su efecto a largo plazo

Resumen

Protocolos de estrés prenatal y de separación materna (MS) en roedores presentaron alteraciones en el sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, problemas de aprendizaje, consumo voluntario de alcohol, cambios neuroquímicos, etcétera. Se cree que las propiedades de estos procedimientos tempranos en la vida están mediadas por la alta plasticidad del SNC en el desarrollo. Durante la etapa crítica del desarrollo, las regiones del cerebro, principalmente aquellas relacionadas con condiciones agresivas, pueden tener anomalías de crecimiento a veces irreversibles y, por lo tanto, ajustar el procesamiento emocional cuando se vuelven adultos. El período postnatal temprano y la relación entre la madre y el bebé son esenciales para la respuesta normal al estrés, las emociones y el comportamiento. Probablemente, implique la activación de vías de señalización intracelular, adaptaciones del genoma, ajustes en la expresión génica y la acción neuronal. Las experiencias traumáticas en los primeros años de vida son factores de riesgo para el desarrollo de trastornos emocionales y de conducta. Estos trastornos pueden persistir hasta la edad adulta y a menudo, se ha informado que se transmiten de generación en generación. Estos hallazgos resaltan el impacto negativo del estrés temprano en las respuestas conductuales entre generaciones y en la regulación de la metilación del ADN en la línea germinal.

Palabras clave

Estrés en la vida temprana – Vulnerabilidad – Estrés prenatal – Estrés postnatal – Período crítico – Depresión.

Acosta GB. "Efecto del estrés durante los primeros años de vida en el desarrollo del cerebro y su efecto a largo plazo". *Psicofarmacología* 2024;136:13-17.

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

Introducción

El sistema nervioso central (SNC) exhibe un alto grado de plasticidad adaptativa, que permite ajustarse a determinadas situaciones y se adapta a diseños innatos a partir de conexiones neuronales. Existe abundante

bibliografía donde se demuestra que las condiciones desfavorables en la vida temprana de un individuo presentan efectos profundos y persistentes sobre las funciones cerebrales, pudiendo representar una influencia riesgosa para el futuro desarrollo de la psicopatología del individuo (1, 2).

Un estudio sobre las consecuencias del maltrato y el estrés durante la infancia en edades tempranas ha demostrado diversos efectos de esta experiencia en las estructuras cerebrales. Estos cambios estructurales se asociaron con cambios en los niveles de hormonas del estrés y neurotransmisores, dando como resultado del maltrato y del estrés en la infancia en edades tempranas, una variedad de trastornos que incluyen depresión, ansiedad, agresión, impulsividad, hiperactividad, tendencia criminal o abuso de sustancias tóxicas (3, 4). Con estas evidencias, se puede deducir que un exceso de estrés en edades tempranas del desarrollo de la vida restringe el desarrollo pausado, progresivo y normal del cerebro (2, 5, 6).

El estrés infantil o el estrés en la vida temprana (ELS, por sus siglas en inglés) es el período perinatal que provoca un desarrollo cerebral deficiente y está implicado en la aparición de varios trastornos psicóticos, ataque de pánico, depresión, etcétera (3, 4). El ELS incluida la institucionalización temprana a largo plazo, provoca cambios estructurales y funcionales en el cerebro (7, 8).

El desarrollo del cerebro está dirigido por los genes, pero tallado por experiencias, particularmente aquellas que ocurren durante los primeros períodos, llamados períodos sensibles o críticos. Los estudios sugieren que la aparición de los períodos críticos regionales puede desencadenarse debido a las influencias inhibitorias GABAérgicas que se desarrollan hasta el punto de equilibrarse con las influencias excitadoras (9). Este equilibrio permite que la experiencia dé forma y ajuste a los patrones de conectividad y la arquitectura de red. La plasticidad no se pierde, sino que parece ser amortiguada por “frenos” moleculares que cierran los períodos críticos, aunque estos frenos pueden eliminarse mediante manipulaciones farmacológicas o modificaciones epigenéticas (9).

La disrupción de los circuitos inhibitorios puede ser la base de algunas de las características clínicas de diversos trastornos psiquiátricos (10, 11). Las neuronas GABAérgicas presentan una función fundamental en la maduración adecuada de los circuitos neuronales durante el desarrollo postnatal (12, 13). Las proteínas de unión al calcio son importantes en la defensa de las neuronas contra el daño excitotóxico, particularmente para las neuronas inmaduras debido a su sensibilidad a

la afluencia de iones Ca^{2+} (14). Las interneuronas GABAérgicas pueden definirse aún más por la presencia de una de las tres proteínas de unión al calcio: parvalbúmina (PV), calbindina (CB) o calretinina (CR). Para poner un ejemplo, sólo el 20% de las neuronas de la amígdala son interneuronas GABAérgicas, pero tienen un papel considerable en el control de las principales neuronas excitadoras (15). El número de neuronas positivas para PV, CB y CR disminuye tanto en el núcleo accumbens como en la amígdala de ratas expuestas a ELS, acompañado de una reducción en el tamaño del cuerpo celular de las neuronas (16).

La adversidad temprana tiene efectos acumulativos en las funciones cognitivas y emocionales a lo largo de todo el ciclo vital, pero la etapa inicial de la vida humana es particularmente sensible a las condiciones adversas. En los últimos años, el maltrato infantil ha despertado una preocupación generalizada en los ámbitos sociales y científicos. Además de ser altamente prevalente, también se ha confirmado como un predictor poderoso e importante de malos resultados de salud en la edad adulta (17, 18); como el trastorno límite de la personalidad (19), el trastorno de estrés postraumático (20), la depresión mayor (21), la ansiedad (22), el trastorno de pánico (23) y el alcoholismo (24). Mediante evidencia bibliográfica se ha demostrado los mecanismos neurobiológicos por los cuales el maltrato infantil aumenta la vulnerabilidad a la psicopatología (25). Se considera que la regulación genómica del cerebro es una de las razones importantes por las que el maltrato infantil aumenta el riesgo de por vida (26). Los estudios de neuroimagen en adultos han proporcionado evidencia de anomalías cerebrales extensas asociadas con el maltrato infantil (27). Sin embargo, los mecanismos genéticos específicos detrás de las alteraciones cerebrales aún no están claros. Conocer estos mecanismos resultan muy importante para una intervención oportuna y eficaz en el maltrato infantil y la psicopatología relacionada.

Numerosos estudios muestran que los cambios en diferentes estructuras cerebrales y los cambios en el comportamiento más adelante en la vida no disminuyen cuando se elimina el factor estresante. El estrés en los primeros años de vida conduce a déficits de comportamiento social en roedores pre-destetados, y más tarde a síntomas similares a los depresivos en roedores adolescentes (28). En cuanto al sustrato morfológico de es-

tos cambios de comportamiento, se ha demostrado que la depresión mayor disminuyó el número de neuronas que expresan la proteína nuclear específica de neurona (NeuN) y las interneuronas que expresan parvalbúmina en la corteza prefrontal (29, 30), así como la disminución del número total de neuronas que expresan NeuN en la amígdala y el núcleo accumbens (31).

Se ha comprobado que la exposición de ratas a ELS altera la activación del circuito de recompensa, interfiere con la formación normal de asociaciones contexto-recompensa e interrumpe la formación normal de la jerarquía de acceso a la recompensa en la edad adulta (32). Los ratones expuestos a ELS muestran hipersensibilidad y mayores niveles de glutamato liberado (33, 34). Además, cuando se centra en la preñez, la investigación realizada en ratones sugiere que la exposición excesiva al estrés prenatal puede resultar en una mayor vulnerabilidad al estrés asociado con la interrupción del desarrollo de las neuronas serotoninérgicas (5HT) de la descendencia (35, 36). Estas alteraciones son difíciles de revertir; por tanto, los efectos de ELS duran mucho tiempo, desde la niñez hasta la vejez. Estas alteraciones se deben a cambios estructurales y funcionales induciendo posiblemente a varios trastornos. La ELS es un factor de riesgo para la depresión y los trastornos de ansiedad (37, 38, 39). La depresión afecta a las personas de diversas formas, impidiendo llevar una vida normal, como asistir a la escuela, mantener un trabajo y dedicar tiempo a pasatiempos.

La depresión a veces conduce al suicidio debido a una menor calidad de vida. La depresión también es uno de los factores de riesgo de demencia (40, 41) y el propio ELS potencialmente induce demencia tanto en humanos (42, 43) como en modelos de roedores (44). Por lo tanto, ELS altera la vida cotidiana y el tratamiento de los síntomas inducidos por ELS es importante para tener un control normal de las distintas funciones del organismo.

Los efectos de ELS se confirman no sólo en una generación, sino que en ocasiones pueden extenderse también a la siguiente generación. Las mujeres adultas que sufrieron abuso sexual o físico en la infancia muestran una alteración del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (45). Semejante alteración induce definitivamente a una conducta materna indeseable. Se

ha informado que los padres que han sufrido abuso y negligencia infantil tienen más probabilidades de descuidar a sus hijos (46), aproximadamente el 30% de las víctimas descuidan a sus propios hijos. Por tanto, este cambio de comportamiento no siempre es inducido por ELS. Tanto los entornos favorables como los desfavorables pueden inducir cambios de comportamiento. El apoyo de otras personas durante el desarrollo, la atención perinatal y la lactancia puede cambiar el comportamiento de las madres que sufrieron ELS. Este cambio también se detectó en un modelo de roedor (47). Aproximadamente el 30% de las ratonas madre expuestas a ELS muestran un comportamiento de negligencia.

También se ha informado que la descendencia de animales expuestos a ELS los seres humanos a menudo padecen enfermedades neurofisiológicas incluso cuando la descendencia no ha estado expuesta a ELS (48, 49, 50). Esto también se ha detectado en animales de laboratorio (47). En la descendencia de ELS, los ratones también mostraron hipersensibilidad, y aproximadamente el 30% de la descendencia mostró un comportamiento de negligencia. Téngase en cuenta que la descendencia, ellos mismos no estuvieron expuestos a ELS, pero nacieron de una madre expuesta a ELS. Se ha involucrado la participación de factores epigenéticos como la alteración de la metilación del ADN, que se transfiere a través de células germinales (51, 52, 53, 54) sin embargo, el mecanismo subyacente a los efectos multigeneracionales de ELS no ha sido aún no se ha aclarado. El mayor problema es que las víctimas de ELS no pueden evitar sus efectos. Se dan cuenta de los efectos de ELS después de varios trastornos que se desarrollan debido a cambios cerebrales irreversibles.

Los descendientes también se sienten miserables porque no pueden elegir sus padres. Por lo tanto, los efectos de ELS en humanos son uno de los temas más importantes de investigación.

Sin embargo, los efectos de ELS en el desarrollo y las funciones del cerebro aún no se comprenden completamente y el tratamiento de los trastornos relacionados con ELS sigue siendo desconocido. El número de artículos sobre este tema de Investigación es insuficiente, lo que indica que el estudio de ELS es inadecuado e inactivo. Una de las razones de esto es que los expe-

rimentos en las tareas realizadas en el estudio de ELS tardan mucho tiempo en completarse.

Diferentes grupos dedicados a este campo de estudio han señalado que ningún modelo conceptual único explica probablemente toda la gama de efectos complejos del estrés temprano y la adversidad en el desarrollo neurológico (55). Sin embargo, al integrar la investigación entre especies que considera las dimensiones centrales que subyacen a las experiencias adversas, así como el momento de estas experiencias en el contexto del desarrollo, nos acercamos a una explicación integral de estos efectos complejos. Dada la desafortunada prevalencia de experiencias como el abuso y

la negligencia y el papel del maltrato infantil en la carga global de trastornos mentales (56, 57), podremos comprender los mecanismos por los cuales la adversidad temprana afecta el desarrollo neurológico y representa una de las mayores oportunidades para que la psiquiatría traslacional descubra conocimientos fundamentales sobre la etiología y el tratamiento de la depresión, ansiedad, etcétera.

Conflicto de intereses

Los autores reportan que no presentan ningún conflicto de intereses. Solo los autores son responsables del contenido y la redacción del manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. L. Arborelius, M.J. Owens, P.M. Plotsky PM, C.B. Nemeroff. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders, *The Journal of Endocrinology* 160 (1990)1-12.
2. S.M. Smith, W.W. Vale. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress, *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 8 (2206)383-395.
3. S. Maccari, H. J. Krugers, S. Morley-Fletcher, M. Szyf, P.J. Brunton. The consequences of early life adversity: Neurobiological: behavioural and epigenetic adaptations. *Journal of Neuroendocrinology*, 26 (2014) 707-723.
4. A.E. Berens, S.K.G. Jensen, C. A. III Nelson. Biological embedding of childhood adversity: From physiological mechanisms to clinical implications, *BMC Medicine*15 (2017) 135-138.
5. J.I. Koenig, B. Kirkpatrick, P. Lee, Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 27 (2002) 309-318.
6. S. J. Lupien, B.S. McEwen, M.R. Gunnar, C. Heim. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition, *Nature Reviews Neuroscience* 10(6) (2009)434-445.
7. M.H. Teicher, J.A. Samson, C.M. Anderson, K. Ohashi. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity, *Nat. Rev. Neurosci.* 17 (2016) 652-666.
8. M. P. Herzberg, M.R. Gunnar. Early life stress and brain function: activity and connectivity associated with processing emotion and reward, *Neuroimage* 209 (2020) 116493.
9. A.E. Takesian, T.K. Hensch. Balancing plasticity/ stability across brain development. *Prog. Brain Res.* 207 (2013) 3-34.
10. B. Schmalbach, E. Lepsveridze, N. Djogo, G. Papashvili, F. Kuang, I. Leshchynska, V. Sytnk, A.G. Nikonemko, A. Dityatev, I Jakovceyski, M Schachner. Age-dependent loss of parvalbumin-expressing hippocampal interneurons in mice deficient in CHL1, a mental retardation and schizophrenia susceptibility gene. *J. Neurochem.* 135 (2015) 830-844.
11. A. Dubravka, J. Poleksic, G. Agatonovic, V. Djulejic, M. Vulovic, M. Aksic, G. Reiss, M. I. K. Hamad, I. Jakovceviski, M. Aksic. The long-term effects of maternal deprivation on the number and size of inhibitory interneurons in the rat amygdala and nucleus accumbens, *Front Neurosci* 26 (2023) 17:1187758.
12. Y. Ben-Ari, I. Khalilov, A. Represa, H. Gozlan. Interneurons set the tune of developing networks, *Trends Neurosci.* 27 (2004) 422-427.
13. S.L. Marguet, V.T. Le-Schulte, A. Merseburg, E. Neu, I. Jakovceviski, A. Ivanov, I.L. Hanganu-Opatz, C. Bernard, F. Morellini, D. Isbrandt. Treatment during a vulnerable developmental period rescues a genetic epilepsy. *Nat. Med.* 21 (2015), 1436-1444.
14. D. Hogan, N.E. Berman. Transient expression of calbindin-D28k immunoreactivity in layer V pyramidal neurons during postnatal development of kitten cortical areas, *Brain Res. Dev. Brain Res.* 74 (1993) 177-192.
15. N. Hajos. Interneuron types and their circuits in the basolateral amygdala. *Front. Neural Circuits* 15 (2021) 687257.
16. D. Aleks, M. Aksi, N.V. Radonji, A. Jovanovi, B. Markovi, N. Petronijevi, V. Radonjic, M Mails, B. Filipovic. Long-term effects of maternal deprivation on the volume, number and size of neurons in the amygdala and nucleus accumbens of rats, *Psychiatr. Danub.* 28 (2016) 211-219.
17. W.E. Copeland, L. Shanahan, J. Hinesley, R.F. Chan, K.A. Aberg, J.A. Fairbank, E.J.C. G. van den Oord, E. Jane Costello. Association of childhood trauma exposure with adult psychiatric disorders and functional outcomes. *JAMA Netw. Open* 1 (7) (2018) 1:e184493.
18. H.M. Appellmann, A.W. Manigault, R. C. Shorey, P.M. Zoccola. Childhood adversity and cortisol habituation to repeated stress in adulthood. *Psychoneuroendocrinology* 125 (2021)105118.
19. D. Marchetti, P. Musso, M.C. Verrocchio, G. Manna, D.C. Kopala-Sibley, D. De Berardis, S. De Santis, G. Falgares. Childhood maltreatment, personality vulnerability profiles, and borderline personality disorder symptoms in adolescents. *Dev. Psychopathol.* 26 (2021) 1-14.
20. J.D. Bremner, P. Randall, E. Vermetten, L. Staib, R.A. Bronen, C. Mazure, S. Capelli, G. McCarthy, R.B. Innis, D.S. Charney. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biol. Psychiatry* 41 (1997) 23-32.
21. G.C. Medeiros, W. L. Prueitt, A. Minhajuddin, S.S. Patel, A.H. Cyszcz, J.L. Furman, B.L. Mason, A.J. Rush, M.K. Jha, M.H. Trivedi. Childhood maltreatment and impact on clinical features of major depression in adults. *Psychiatry Res.* 293 (2020)113412.
22. A.R. King. Childhood adversity links to self-reported mood, anxiety, and stress-related disorders. *J. Affect. Disord.* 292 (2021) 623-632.
23. L.A. Quagliato, D. A. Coelho, U.M.A.

- de Matos, A.E. Nardi. Physical abuse during childhood predicts IL-2R levels in adult panic disorder patients. *J. Affect Disord.* 295 (2021) 1440–1444. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.022.
- 24. M. C. Fenton, T. Geier, K. Keyes, A.E. Skodol, B.F. Grant, D.S. Hasin. Combined role of childhood maltreatment, family history, and gender in the risk for alcohol dependence. *Psychol. Med.* 43 (2013) 1045–1057.
- 25. E. McCrory, S.A. De Brito, E. Viding. The link between child abuse and psychopathology: A review of neurobiological and genetic research. *J. R. Soc. Med.* 105 (2012) 151–156.
- 26. P-E. Lutz, M.A. Chay, A. Pacis, G.G. Chen, Z. Aouabed, E. Maffioletti, J.F. Théroux, J.C. Grenier, J Yang, Aguirre, C. Ernst, A. Redensk. L. C. van Kempem, I Yalcin, T. Kwan, N. Mechawae, T. Pastinen, G. Turecki (2021). Non-CG methylation and multiple histone profiles associate child abuse with immune and small GTPase dysregulation. *Nat. Commun.* 12 (2021) 1132.
- 27. L. Lim, H. Hart, M. Mehta, A. Worker, A. Simmons, K. Mirza, K. Rubia. Grey matter volume and thickness abnormalities in young people with a history of childhood abuse. *Psychol. Med.* 48 (2018) 1034–1046.
- 28. C. Raine, M.R. Cortés, L. Belnoue, R.M. Sullivan. Effects of early-life abuse differ across development: infant social behavior deficits are followed by adolescent depressive-like behaviors mediated by the amygdala. *J. Neurosci.* 32 (2012) 7758–7765.
- 29. M. Aksi, N.V. Radonji, D. Aleks, G. Jevti, B. Markovi, N. Petronijevi, V. Radonjić, B. Filipović. Long-term effects of maternal deprivation on the neuronal soma area in the rat neocortex. *Biomed. Res. Int.* (2014) 235238.
- 30. M. Aksi, J. Poleksic, D. Aleksic, N. Petronijevic, N.V. Radonjic, M. Jakovcevski, S. Kapor, N. Divac, B.R. Filipovic, I. Jakovcevs-ki. Maternal deprivation in rats decreases the expression of interneuron markers in the neo-cortex and Hippocampus. *Front. Neuroanat.* 15 (2021) 670766.
- 31. D. Aleks, M. Aksi, N.V. Radonji, A. Jovanovi, B. Markovi, N. Petronijevi, V. Radonjic, B. Filipovic. Long-term effects of maternal deprivation on the volume, number and size of neurons in the amygdala and nucleus accumbens of rats. *Psychiatr. Danub.* 28 (2016) 211–219.
- 32. E. Rykiotakis, D. Fousfouka, A. Stamatakis. Maternal neglect alters reward-anticipatory behavior, social status stability, and reward circuit activation in adult male rats, *Front Neurosci* (2023)17:1201345.
- 33. Y. Takatsuru, M. Yoshitomo, T. Nemo-to, K. Eto, J. Nabekura. Maternal separation decreases the stability of mushroom spines in adult mice somatosensory cortex. *Brain Res.* 1294 (2009) 45–51.
- 34. S. Toya, Y. Takatsuru, M. Kokubo, I. Amano, N. Shimokawa, N. Koibuchi. Early-life-stress affects the homeostasis of glutamatergic synapses. *Eur. J. Neurosci.* 40 (2014) 3627–3634.
- 35. K. Miyagawa, M. Tsuji, K. Fujimori, Y. Saito, H. Takeda. Prenatal stress induces anxiety-like behavior together with the disruption of central serotonin neurons in mice. *Neurosci. Res.* 70 (2011) 111–117.
- 36. K. Miyagawa, M. Tsuji, D. Ishii, K. Takeda, H. Takeda. Prenatal stress induces vulnerability to stress together with the disruption of central serotonin neurons in mice. *Behav. Brain Res.* 277 (2015) 228–236.
- 37. P. Pervanidou, G.P. Chrousos. Early-life stress: from neuroendocrine mechanisms to stress-related disorders. *Horm. Res. Paediatr.* 89 (2018) 372–379.
- 38. M.F. Juruena, F. Eror A.J. Cleare, A.H. Young. The role of early life stress in HPA axis and anxiety. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1191 (2020) 141–153.
- 39. J. LeMoult, K.L. Humphreys, A. Tracy, J.A. Hoffmeister, E. Ip, I.H. Gotlib. Meta-analysis: exposure to early life stress and risk for depression in childhood and adolescence. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 59 (2020) 842–855.
- 40. S. Bennett, A.J. Thomas. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas* 79 (2014) 184–190.
- 41. S. Hayley, A.M. Hakim, P. R. Albert. Depression, dementia and immune dysregulation. *Brain* 144 (2021) 746–760.
- 42. M.A. Harris, C.E. Brett, J.M. Starr, I.J., A.M. McIntosh. Early-life predictors of resilience and related outcomes up to 66 years later in the 6-day sample of the 1947 Scottish mental survey. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 51 (2016) 659–668.
- 43. P.H. Wise. Child poverty and the promise of human capacity: childhood as a foundation for healthy aging. *Acad. Pediatr.* 16 (3 Suppl.) (2016)7S37–S45.
- 44. H. Yajima, A. Haijima, M.A. Khairinisa, N. Shimokawa, I. Amano, Y. Takatsuru. Early-life-stress induces cognitive disorder in middle-aged mice. *Neurobiol. Ageing* 64 (2018) 139–146.
- 45. C. Heim, D.J. Newport, R. Bonsall, A.H. Miller, C. B. Nemeroff. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am. J. Psychiatry* 158 (2001) 575–581.
- 46. C.S. Widom, S.J. Czaja, K.A. DuMont. Intergenerational transmission of child abuse and neglect: real or detection bias? *Science* 347 (2015) 1480–1485.
- 47. S. Mitani, I. Amano, Y. Takatsuru. High prolactin concentration during lactation period induced disorders of maternal behavioral in offspring. *Psychoneuroendocrinology* 88 (2018) 129–136.
- 48. A. Bifulco, P.M. Moran, C. Ball, C. Jacobs, R. Baines, A. Bunn, et al. Childhood adversity: parental vulnerability and disorder: examining intergenerational transmission of risk. *J. Child. Psychol. Psychiatry* 43 (2002) 1075–1086.
- 49. H.K. Kim, D.M. Capaldi, K.C. Pears, D.C. Kerr, L.D. Owen, L. D. (2009). Intergenerational transmission of internalising and externalising behaviours across three generations: gender-specific pathways. *Crim. Behav. Ment. Health* 19 (2009) 125–141.
- 50. C. Heim, M. Shugart, W.E. Craighead, C.B. Nemeroff, C. B. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev. Psychobiol.* 52 (2010) 671–690.
- 51. N.M. Cameron, D. Shahrokh, A. Del Corpo, S.K. Dhir, M. Szyf, F.A. Champagne, et al. Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care. *J. Neuroendocrinol.* 20 (2008) 795–801.
- 52. T.B. Franklin, H. Russig, I.C. Weiss, J. Gräff, N. Linder, A. Michalon, S. Vizi, I.M. Mansuy. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol. Psychiatry* 68 (2010) 408–415.
- 53. C. Heim, E.B. Binder. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp. Neurol.* 233 (2011) 102–111.
- 54. I.C. G. Weaver, N. Cervoni, F.A. Champagne, A.C. D'Alessio, S. Sharma, J.R. Seckl, S. Dymov, M. Szyf, M.J. Meanet. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* 7 (2004)847–854.
- 55. L. Gabard-Durnam, K.A. McLaughlin. Do sensitive periods exist for exposure to adversity? *Biol Psychiatry.* 85 (2019)789–91.
- 56. M. Li, C. D'Arcy, X. Meng. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med.* 46 (2016):717–30.
- 57. H. Kim, B. Drake. Cumulative prevalence of onset and recurrence of child maltreatment reports. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 58 (2019)1175–83.

Dra. Alicia Beatriz Kabanchik

Médica Psiquiatra.

Dra. en Salud Mental, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Fecha de recepción: 29 de mayo de 2024

Fecha de aceptación: 15 de julio de 2024

Sociopatía adquirida

Resumen

Se define sociopatía secundaria y se diferencia de personalidad, se plantean casos de diferentes etiologías y la dificultad diagnóstica con frecuentes errores en las demencias frontotemporales con variación comportamental.

Palabras clave

Sociopatía secundaria – Demencia frontal – Variedad conductual – Corteza prefrontal.

Kabanchik AB. "Sociopatía adquirida". *Psicofarmacología* 2024;136:18-24.

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

Introducción

Sociopatía adquirida es un término creado por P. Eslinger y A. Damásio en 1985 para definir cambios permanentes de la personalidad surgidos tras lesiones adquiridas del córtex ventromedial y en menor medida del orbitofrontal, correlacionado con alteraciones del comportamiento social, disminución de la conciencia social y falta de interés por las normas sociales.

Este cuadro surgió a partir del caso del paciente EVR de 35 años operado de un meningioma orbitofrontal bilateral, que emergía de la placa cribiforme y comprimía los lóbulos frontales.

Antes de su enfermedad EVR se desempeñaba exitosamente tanto en el área laboral contable como en el familiar y social; a los 3 meses de su postoperatorio su conducta y comportamiento se modificaron, hacía negocios que lo llevaron a la quiebra, era despedido

de los trabajos por desorganización e impuntualidad, su esposa luego de 17 años de matrimonio le pidió el divorcio, sin que existiera un tiempo prudencial contra-jo matrimonio en dos oportunidades más. Podía pasar la mañana afeitándose o lavando su cabeza. Mostraba grave pérdida del comportamiento social, no podía ser responsable, no podía tomar decisiones apropiadas. Su inteligencia era superior, los exámenes neurológicos y neuropsicológicos eran normales, razón por la que en oportunidades se lo consideró un simulador. Su neuroimagen mostraba:

“RMI Área de baja densidad fusionada con el Sistema Ventricular que corresponde a una extensa resección quirúrgica que involucra la Corteza Orbital derecha y parte de la izquierda. Daño en la sustancia blanca subyacente de esos campos, daño Mesial derecho. Están afectadas parte del Córtex Dorso lateral, la sustancia blanca promotora, las cortezas parietal, temporal y occipital”.

El hallazgo central era la disociación entre las capacidades cognitivas intactas medidas por pruebas estandarizadas y la mala utilización de esas habilidades en el entorno” (Eslinger, P. J., & Damásio, A. R. 1985).

Según la teoría del Marcador Somático de Damásio, las emociones juegan un papel crucial en la toma de decisiones. Se denomina Marcador Somático a una respuesta emocional asociada a una situación o estímulo específico. Estas respuestas emocionales son el resultado de nuestras experiencias pasadas y se almacenan en nuestro cerebro.

En una persona sana el Marcador Somático “fuerza la atención sobre el resultado negativo al que puede conducir una acción determinada y funciona como una señal de alarma automática que dice atención al peligro que se avecina si eliges la opción que conduce a este resultado”. Estas emociones y sentimientos han sido conectadas por aprendizaje a resultados futuros predecibles de determinados supuestos” (Damásio, 1994). En estos pacientes habría deterioro del Marcador Somático.

El caso más relevante para la investigación de la relación entre las lesiones cerebrales y el comportamiento fue el de Phineas Gage, de 25 años, capataz de la construcción de la línea férrea entre Rutland y Burlington en el estado de Vermont, EE.UU., descrito como un trabajador cumplidor, eficiente, de buen carácter y buenos vínculos. El 13 de septiembre de 1848, una explosión lanzó un caño de más de 1 metro de longitud que impactó en el rostro de Gage, entró por su mejilla izquierda y atravesó la parte frontal de su cráneo, no perdiendo la conciencia y sorprendentemente pudiendo relatar el hecho; fue atendido médicamente por el Dr. J. Harlow.

A los pocos meses, Gage parecía recuperado; sin embargo, un tiempo después su familia informó cambios en su personalidad y carácter, se tornó irresponsable, irreverente, grosero y violento. Su esposa lo abandonó. Perdía los empleos. Cuando viajaba mostraba la barra que lo había atravesado. En 1860 una serie de crisis epilépticas le provocan la muerte.

En 1868 el Doctor Harlow presentó ante la Reunión Anual de la Sociedad Médica de Massachusetts un informe en el que por primera vez se hablaba de los

cambios en el comportamiento que había sufrido Gage tras el impactante accidente, en el que se señalaba que pasó a ser una persona caprichosa y arrogante que se dejaba guiar por sus deseos, definición que no correspondía a su personalidad previa al accidente.

La ponencia quedó en el olvido hasta finales de la década de 1870, año en que el Dr. David Ferrer, afamado médico neurólogo escocés defensor de la localización de la función cerebral distinguió la función de la región prefrontal no como una región muda o inútil, sino como una región asociada con procesos superiores que dirigen la atención junto con la inteligencia y la voluntad.

En la década del 90 el matrimonio De Antonio y Hana Damásio estudiaron profundamente el caso de P. Gage. Hana realizó la reconstrucción tridimensional computarizada de la trayectoria del caño, llegando a la conclusión que el artefacto había afectado la zona media entre los lóbulos frontales (Damásio, 1994).

Lóbulo frontal (LF)

Son las estructuras cerebrales de más reciente desarrollo y evolución en el cerebro humano.

El LF se ubica en la parte anterior del cerebro, separado del Lóbulo Parietal por la cisura de Rolando, del Lóbulo Temporal por la cisura de Silvio y del LF contralateral por la cisura interhemisférica. Ocupa un tercio del hemisferio cerebral.

Desde un punto de vista funcional, la corteza del lóbulo frontal se divide en: corteza prefrontal, corteza motora y área de Broca:

La **corteza prefrontal** o **córtex prefrontal** (CP) es la región frontal anterior a la corteza motora primaria y premotora del cerebro., está fuertemente interconectada otras regiones corticales y subcorticales y se distingue de otras áreas del lóbulo frontal por su composición celular, su innervación dopaminérgica y sus aferencias talámicas (Davidson et al., 2000). Su desarrollo se inicia en la infancia y su mielinización se completa al final de la adolescencia Son el sustrato anatómico para las funciones ejecutivas. El término «funciones ejecutivas» fue acuñado por Muriel Lezak en 1982, quien lo describió como el conjunto de actividades cognitivas que

favorecen llevar a cabo un plan coherente dirigido hacia el logro de una meta específica. Está asociado con funciones cognitivas superiores, como toma de decisiones, motivación, solución de problemas, planeación y atención. Se vincula con la personalidad del individuo y con la regulación de la profundidad de los sentimientos, así como en la determinación de la iniciativa y el juicio del individuo.

La CP topográficamente se divide en tres grandes regiones: la región orbitofrontal, la región medial y la región dorso lateral; cada una de ellas está subdividida en diversas áreas.

Lesiones que comprometen sectores prefrontales orbitales y/o superficies mediales del lóbulo frontal o de la sustancia blanca subyacente, sean bilaterales o solo del hemisferio derecho, perjudican la capacidad de tomar decisiones apropiadas en los ámbitos personal y social (Damásio, 2000). En 1975 Blumer y Benson describieron modificaciones en la personalidad similares a depresión y a psicopatía que denominaron pseudo-depresión y pseudopsicopatía en algunos pacientes con lesiones prefrontales, Cummings (1985) señala que en función de la región prefrontal dañada se producirán diferentes alteraciones de tipo emocional. En general, se ha observado que mientras que la lesión orbitofrontal produce desinhibición, la lesión frontomedial produce acinesia y la dorsolateral.

Demencia del lóbulo frontal

Conjunto de enfermedades neurodegenerativas cuya principal característica es la heterogeneidad tanto en su presentación clínica como en sus características histopatológicas y genéticas. Se caracterizan por cambios progresivos de la conducta, disfunción ejecutiva y deterioro del lenguaje. El término DFT abarca varias manifestaciones clínicas, que incluyen la variante conductual (bvFTD), las variantes semánticas y la no fluida de la afasia progresiva primaria (svPPA y nvPPA), la variante del lóbulo derecho (rtvFTD) y la DFT asociada con enfermedad de la neurona motora (DFT) MND Antonioni A, et al., 2023.

La demencia puede iniciarse con cambios en la personalidad, pérdida de autocrítica, conducta social inapropiada, robos en tiendas, indiferencia por los demás y

desinhibición o promiscuidad sexual.

La edad promedio de aparición es entre 45 y 60 años ambos sexos, pero se han documentado casos antes de los 30 años y en personas mayores (JS Snowden, Neary y Mann, 2002).

La incidencia en Europa es de 2,36 casos por 100.000 personas-año, Logroscino G, et al.

DFT es la segunda causa más común de demencia. Duthey B 2013., aunque en sujetos menores de 65 años es la primera causa de demencia: Onyike CU, Diehl-Schmid J. 2013 el 10% ocurre en sujetos menores de 45 años y el 30% en mayores de 65 años.

Corresponde al 12-15% de todas las demencias y al 30-50% de las de inicio temprano Kertesz A 2010.

La supervivencia media de la DFT se ha estimado en 6-11 años desde el inicio de los síntomas y 3-4 años desde el diagnóstico (Kertesz 2010, Rascovsky 2020).

La acumulación de las proteínas p-Tau y TDP-43 (transa) caracterizan el 90% de los hallazgos patológicos confirmatorios de DLFT; el 10% restante corresponde a acumulación de la proteína FUS Riedl L, et al 2014). TDP-43 se reconoce como el hallazgo más frecuente en DLF y define una nueva clase de enfermedades neurodegenerativas llamadas proteinopatías TDP-43 (Duthey B 2013).

En la DFT se puede encontrar un patrón autosómico dominante, en el que existen familiares de primer grado afectados (40% de los casos). Existen al menos ocho genes implicados, las principales mutaciones se producen en 3 (50%): el gen de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) en el cromosoma 17, el gen de la progranulina (PGRN), también relacionado al cromosoma 17, y el gen C9orf72, asociado al cromosoma 10 (Seelaar H, et al., 2010).

Variante conductual

Se caracteriza por cambios graduales y progresivos del comportamiento, personalidad y el lenguaje (Neary D, 1998).

Presentan: Falta de percepción, apatía, desinhibición, comportamiento sexual inadecuado disminución de la respuesta emocional y social, cambios en el comportamiento moral; falta de control de los impulsos, agresividad, hiperfagia.

Mendez et al., 2010 describieron la predisposición a infracciones penales en esta variante pedofilia, robos acoso sexual, infracciones de tránsito. los actos psicopáticos se asociaron al daño de la corteza prefrontal ventromedial derecha

Muchos de estos síntomas iniciales se confunden fácilmente con una enfermedad psiquiátrica, lo que hace que los pacientes con bvFTD tengan un alto riesgo de sufrir un diagnóstico erróneo. Wolley JD et al., 2011 hallaron que de 292 pacientes con enfermedad neurodegenerativa un 28,2% habían recibido un diagnóstico psiquiátrico previo.

La depresión fue el diagnóstico psiquiátrico más común en todos los grupos.

Los pacientes con demencia frontotemporal variante comportamiento había recibido un diagnóstico psiquiátrico previo más a menudo (50,7%) que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (23,1%), la demencia semántica (24,4%), o afasia progresiva no fluente (11,8%) y con más probabilidades de recibir el diagnóstico de trastorno bipolar o la esquizofrenia que los pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas ($P < 0,001$).

De los 119 pacientes con DFT encontraron que 22 (18,5%) habían tenido algún tipo de apunte sobre antecedentes psiquiátricos antes del inicio de los síntomas. **De los 50 pacientes con DFT que presentaban conducta delictiva, 9 (18,0%) habían experimentado** problemas psiquiátricos antes del inicio de los síntomas y habían sido diagnosticados con 1 de los siguientes trastornos: **depresión (5 pacientes), abuso de alcohol (3) y trastorno límite de la personalidad (1)** (Liljegen M, et al., 2019).

“Sugerimos que las personas mayores que exhiben un comportamiento delictivo o socialmente inapropiado por primera vez sean examinadas para detectar trastornos neurodegenerativos.”

El comportamiento delictivo y el comportamiento socialmente inapropiado se encuentran entre los pacientes con demencia; de hecho, a veces son el primer signo de un trastorno demencia.

El comportamiento delictivo varía desde la violencia hasta las insinuaciones sexuales, el robo y las infracciones de tránsito, aunque también hubo homicidios.

En un estudio en busca de posibles interacciones entre el género y la asimetría hemisférica en la sociopatía adquirida, encontraron 85 caso pars de sociopatía adquirida debido a lesiones hemisféricas bilaterales ($N = 48$) y unilaterales ($N = 37$), una asociación significativa entre la sociopatía adquirida y el daño del hemisferio derecho en los hombres, mientras que las lesiones fueron bilaterales en la mayoría de las mujeres (De Oliveira Souza et al., 2019).

Demencia frontotemporal variante conductual (Consortium, 2011 Rascovsky et al.)

Durante consenso se clasificó en posible

Requiere que el paciente tenga un deterioro progresivo de la conducta acompañado de tres de las seis características principales (desinhibición, apatía, pérdida de simpatía / empatía, cambios en la conducta alimentaria, conductas compulsivas y un patrón ejecutivo predominante de disfunción en las pruebas cognitivas).

Para un diagnóstico probable de bvFTD

Se requieren un deterioro funcional y una neuroimagen consistente con bvFTD. Los hallazgos de neuroimagen consistentes con la bvFTD probable incluyen atrofia frontal, temporal o anterior, o ambas, en TC o RM, o hipoperfusión frontal o hipometabolismo en tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o PET.

El **bvFTD definitivo** requiere la presencia del síndrome clínico con confirmación genética o patológica de FTLT.

Diagnóstico diferencial (Ducharme, 2020)

Neuropsychiatric International Consortium for Frontotemporal Dementia:

1) Historia Clínica Completa

2) Historia corroborada por familiar y/ o cuidador

3)línea del tiempo de los síntomas edad de inicio, eventos y evolución de los síntomas conductuales

4) Laboratorio

5) Neuroimagen

6) Examen neurológico

7) Medicaciones

La sociopatía de la demencia difiere de los trastornos de personalidad antisocial/psicopáticos (Cipriani G et al., 2012).

Moral

Que pertenece o concierne a las normas o principios que determinan el buen comportamiento o la diferencia entre lo bueno y lo malo, establecidas en una sociedad, grupo o época.

Los fenómenos morales resultan de la integración de las siguientes estructuras cerebrales que la procesan.

1) Conocimiento del contexto social representado por el procesamiento de eventos de la corteza prefrontal (PFC).

2) Conocimiento semántico social guardado en la corteza temporal anterior y posterior.

3) Estados emocionales (básicos y motivacionales) dependiente de circuitos cortico límbico (Zieher LM, 2017).

Mendez LF en 2009 plantea estudios de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) en personas normales, investigaciones neurológicas de sociópatas y el examen de pacientes con lesiones cerebrales focales o con demencia frontotemporal (DFT). apuntan a una red moral automática, mediada emocionalmente, que se centra en la corteza prefrontal ventromedial (VMPFC), particularmente en el hemisferio derecho.

La convergencia de la evidencia respalda la presencia de una red cerebral neuromoral. Las principales áreas neuromorales involucradas son la VMPFC y la corteza

orbitofrontal adyacente, además de la corteza ventrolateral (OFC/VL), las amígdalas y la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) funciona a través de emociones e impulsos morales, como evitar dañar a los demás y la necesidad de justicia y castigo para los infractores; incluye procesos de unión entre el yo y el otro, como la teoría de la mente y la empatía, que también involucran la corteza prefrontal ventromedial.

Daño en la corteza vm PFC

Deficiencia en conductas morales. Son capaces de detectar las implicancias de una situación social pero incapaces de tomar decisiones apropiadas de la vida real no distinguen las situaciones ventajas de las perjudiciales estas deficiencias estarían marcadas en la falta de respuesta galvánica de la piel (Elsinger y Dasmasio, 1985).

Lesiones en estructuras límbicas y paralímbicas trastoran el impulso sexual, vinculación social agresividad.

Lesiones corteza orbitofrontal

Las personas que padecen lesiones en la corteza orbitofrontal no ajustan el valor de la recompensa de la misma forma; sus respuestas siguen siendo consistentes independientemente de la experiencia previa.

Actos delictivos

La predisposición a transgresión actos delictivos con bvFTD. incluyen anomalías en la percepción social, la regulación y el control del comportamiento y en (TOM) Teoría de la mente. Se perturban las emociones sociales, una moralidad universal innata a pesar de conservar el conocimiento del bien y del mal y de las reglas y normas sociales. Las estructuras críticamente afectadas que involucran predominantemente al hemisferio derecho incluyen el VMPFC para el etiquetado emocional, el OFC y el IFG para la inhibición y el aprendizaje operante, la IA para la conciencia emocional, el ACC para la capacidad de respuesta límbica y el lóbulo temporal anterior, que puede contribuir a través de la respuesta emocional. reconocimiento y otros mecanismos (Mendez MF, 2022).

Con el aumento de la tasa poblacional de envejecimiento también se incrementó la delincuencia de las personas mayores.

En España según el anuario estadístico del Ministerio del Interior 2016, expone que entre los años 2011 y 2015, personas que ya habían cumplido los 64 años cometieron cerca de 37.300 delitos.

La tasa de prevalencia de sospecha de demencia y deterioro cognitivo leve en la población carcelaria de Inglaterra y Gales es del 8%, equivalente a 1090 personas; solo 2 personas tenían un diagnóstico relevante en la atención médica; la tasa de prevalencia en prisiones fue 2 veces mayor en personas de 60 a 69 años y 4 veces mayor en las personas de 70 y más que entre las personas que vivían en la comunidad. El personal y los reclusos carecían de capacitación sobre deterioro cognitivo y trataban los síntomas desde la disciplina y no desde la salud (Forsyth K et al., 2020).

Conclusiones

Diagnosticar sociopatía adquirida en DFTVc y diferenciarla del trastorno de personalidad es fundamental particularmente en adultos mayores sin antecedentes previos es un diagnóstico complejo en sus inicios subdiagnosticado la superposición de síntomas, el inicio temprano.

No presencia de síntomas cognitivos, no tener presente la patología para iniciar un adecuado abordaje terapéutico son factores que contribuyen a un diagnóstico erróneo. Un mal diagnóstico retrasa una estrategia terapéutica generando angustia por lo tanto en todo adulto de mediana edad que presente cambios en la personalidad se impone descartar patología del lóbulo frontal.

Referencias bibliográficas

- Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology*. 1985;35(12):1731-1741.
- Damasio AR. El error de Descartes. Barcelona: Crítica; 1994.
- D Ferrier Functions of the Brain Londres, 1876; 2ª ed. 1886. V. 3 de Significant contributions to the history of psychology, 1750-1920: Physiological psychology. Ed. Daniel N. Robinson, 498 p. 2ª ed. reimpreso de University Publications of America, 1978 ISBN 0890931763, ISBN 9780890931769.
- CIE-10.
- Cipriani G, Borin G, Vedovello M, Di Fiorino A, Nuti A. Sociopathic behavior and dementia. *Acta Neurol Belg*. 2013 Jun;113(2):111-115.
- Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Kalin, N. H. (2000). Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin*, 126(6), 890-909.
- Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17, 281-297.
- Damasio A - Basis for Sociopathy. *Arch Gen Psychiatry*. Vol5N2 pp 128-9, 2000.
- Blumer, D., & Benson, D. Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. In D. Benson and D. Blumer, eds. *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. New York: Grune & Stratton, 1975.
- Cummings, J.L. (1985). *Clinical neuropsychiatry*. New York: Grune & Stratton.
- <https://www.consejomexicanodeneurociencias.org/post/amigdala-cpf-y-especializacion-hemisferica-en-la-experiencia-y-expresion-emocional-parte-II>.
- Kandel E Biology and the Future of Psychoanalysis: A New Intellectual Framework for Psychiatry the importance of biology for the future of psychoanalysis. (*Am J Psychiatry* 1999; 156:505-52.
- Mark Solms; Oliver Turnbull (2002). The brain and the inner world:: An Introduction to the Neuroscience of Subjective Experience Other Press, 7 sept 2010 - 360 pág.
- Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, Mancuso M, Gragnaniello D, Granieri E, Pugliatti M, et al. Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(14):11732.
- Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry*. 2002 Feb ;180:140.
- Logroscino G, Piccininni M, Graff C, Hardiman O, Ludolph AC, Moreno F, Otto M, Remes AM, Rowe JB, Seelaar H, Solje E, Stefanova E, Traykov L, Jelic V, Rydell MT, Pender N, Anderl-Straub S, Barandiaran M, Gabilondo A, Krüger J, Murley AG, Rittman T, van der Ende EL, van Swieten JC, Hartikainen P, Stojmenovic GM, Mehrabian S, Benussi L, Alberici A, Dell'Abate MT, Zecca C, Borroni B; FRONTIERS group. Incidence of Syndromes Associated with Frontotemporal Lobar Degeneration in 9 European Countries. *JAMA Neurol*. diagnóstico no es sencillo y el abordaje clínico en ocasiones no es suficiente2023 Mar 1;80(3):279-286.
- Mendez MF: The neurobiology of moral behavior: review and neuropsychiatric implications. *CNS Spectr* 2009; 14:608-620.
- Mendez MF. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Social and Criminal

Transgressions. Published Online:21Mar-2022<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21080224>.

- Duthey B. Background paper 6.11: Alzheimer disease and other dementias. A Public Health Approach to Innovation. 2013:1-74.

- Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130-7. KK Kertesz A Frontotemporal dementia, Pick's disease. *Ideggyogy Sz*. 2010 Jan 30;63(1-2):4-12.

- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prileau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deraemecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77.

- Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:297-310.

- Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;82(5):476-479.

- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert,

M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546–1554.

- Mendez MF: The unique predisposition to criminal violations in frontotemporal dementia. *J Am Acad Psychiatry Law* 2010; 38:318–323.

- Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry*. 2011 Feb;72(2):126.

- Liljegen M, Landqvist Waldö M, Frizell Santillo A, et al. Association of Neuropathologically Confirmed Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease With Criminal and Socially Inappropriate Behavior in a Swedish Cohort. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190261.

- De Oliveira-Souza R, Paranhos T, Moll J, Grafman J. Gender and Hemispheric Asymmetries in Acquired Sociopathy. *Front Psychol*. 2019 Mar 19;10:346.

- Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, Dallaire-Théroux C, Seelaar H, Gossink F, Vijverberg E, Huey E, Vandenbulcke M, Masellis M, Trieu C, Onyike C, Caramelli P, de Souza LC, Santillo A, Waldö ML, Landin-Romero R, Piguet O, Kelso W, Eratne D, Velakoulis D, Ikeda M, Perry D, Pressman P, Boeve B, Vandenberghe R, Mendez M, Azuar C, Levy R, Le Ber I, Baez S, Lerner A, Ellajosyula R, Pasquier F, Galimberti D, Scarpini E, van Swieten J, Hornberger M, Rosen H, Hodges J, Diehl-Schmid J, Pijnenburg Y. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal demen-

tia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020 Jun 1;143(6):1632-1650. doi: 10.1093/brain/awaa018. Erratum in: *Brain*. 2020 Jul 1;143(7): e62.

- Zieher L M. La conciencia moral como parte de la conciencia y su procesamiento en: Neurociencia. De la neurona a la mente. Ed Sciens, 2017.

- Forsyth K, Heathcote L, Senior J, Malik B, Meacock R, Perryman K, Tucker S, Domone R, Carr M, Hayes H, Webb R, Archer-Power L, Dawson A, Leonard S, Challis D, Ware S, Emsley R, Sanders C, Karim S, Fazel S, Hayes A, Burns A, Piper M, Shaw J. Dementia and mild cognitive impairment in prisoners aged over 50 years in England and Wales: a mixed-methods study. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2020.

Mariano Scolari

Farmacéutico.
Especialista en farmacia hospitalaria.
Especialista en drogas inyectables (BBraun).

Fecha de recepción: 11 de abril de 2024
Fecha de aceptación: 24 de junio de 2024

Actualización en Psiconeurofarmacología: Brivaracetam

Resumen

Los trastornos epilépticos requieren tratamientos prolongados con fármacos antiepilépticos con mecanismos de acción complementarios. Aunque se han sintetizado fármacos eficaces en el control de este tipo de patologías, el perfil de seguridad de los antiepilépticos limita, en muchos casos, la continuidad del tratamiento. Se estima que un 25% de los pacientes perderán adherencia y, por tanto, eficacia, en el control de las crisis comiciales debido a efectos adversos. Dada esta problemática, el 30% de los pacientes tratados con fármacos antiepilépticos desarrollarán formas resistentes de su patología. El brivaracetam fue desarrollado a partir del levetiracetam para dar respuestas a estas falencias del abordaje de pacientes con tales trastornos. En esta reseña, se describen las características claves del brivaracetam.

Scolari MJ. "Actualización en Psiconeurofarmacología: Brivaracetam". *Psicofarmacología* 2024;136:25-30.

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

Introducción

El tratamiento de los trastornos epilépticos (TE) requiere, con frecuencia, el empleo de diferentes fármacos antiepilépticos (FAE) con mecanismos de acción complementarios. Fenitoína y fenobarbital, fueron, hace décadas, los pilares del tratamiento a pesar de sus efectos adversos. Se los conoce como FAE de primera generación. A la fecha, suelen ser evitados por su perfil de seguridad y se los emplea en condiciones refrac-

tarias (1). Luego, fueron desarrollados otros FAE, con mecanismos de acción novedosos, que fueron desplazando a la fenitoína y fenobarbital gradualmente. Todos con características químicas muy distintas. Entre ellos podemos mencionar: carbamazepina, oxcarbazepina, derivados del ácido valproico, gabapentina, pregabalina, benzodiazepinas, entre otros (2 y 3). Notablemente, pregabalina y gabapentina han entrado en desuso como FAE y han encontrado su lugar en terapéutica como coadyuvantes en el manejo del dolor. Las benzodiazepinas, han demostrado desarrollar tolerancia en el

tratamiento de los TE. Sin embargo, midazolam y Lorazepam, aún se emplean por vía endovenosa en *status* dentro de la terapia intensiva. En la figura 1 se muestra la estructura química de LVT y BVT.

Aunque todos los FAE mencionados mostraron algún grado de eficacia en el tratamiento de los TE, se estima que un tercio de los pacientes desarrollan estados resistentes al tratamiento (4). Una de las causas principales de este fenómeno, es la falta de adherencia a la terapia debido a efectos adversos. Alrededor del 25% de los pacientes bajo tratamiento antiepiléptico lo abandonarán antes de alcanzar la dosis efectiva, con el consecuente aumento de la morbilidad y los costos en salud (5). A la luz de esta problemática, los investigadores centraron sus esfuerzos en el desarrollo de mecanismos de acción innovadores. Uno de ellos fue la inhibición de la glicoproteína vesicular sináptica 2A (GVS2A). Los principales representantes de los FAE con este mecanismo son levetiracetam (LVT) y brivaracetam (BVT).

Indicaciones aprobadas

Según la administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica (ANMAT), BVT se encuentra aprobado para:

Tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacien-

tes de 4 años de edad y mayores con epilepsia.

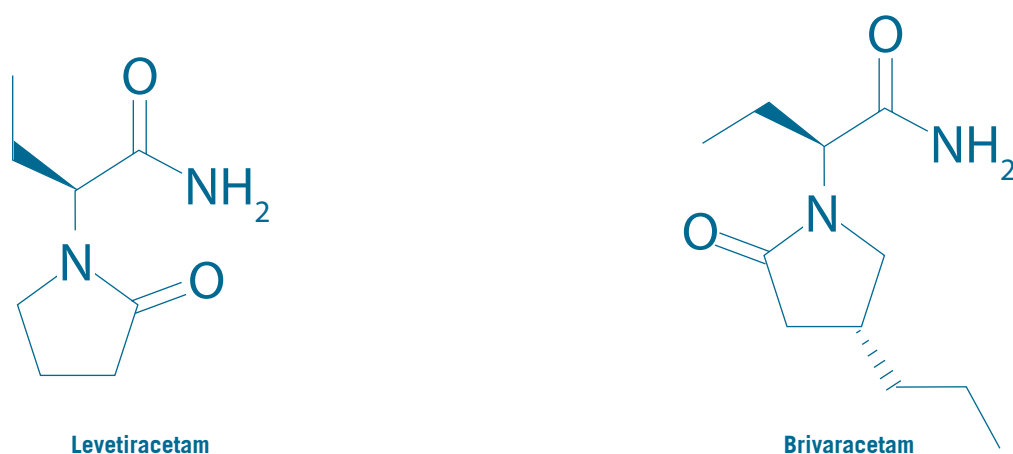
Bases neurocientíficas y mecanismo de acción

Para comprender como BVT ejerce sus efectos terapéuticos es necesario repasar el “ciclo de vida” de cualquier neurotransmisor (NT). Luego de su síntesis, el NT es almacenado en vesículas sinápticas a la espera de su liberación. Este proceso está mediado por glicoproteínas vesiculares. Con la llegada de un potencial de acción excitatorio, la vesícula sináptica cargada de NT migra hacia la membrana neuronal y se funde con ella mediante exocitosis dependiente de calcio (6). De esta forma, el NT se libera a la brecha sináptica para interactuar con los receptores pre y postsinápticos y ser recaptado. Nuevamente dentro de la terminal presináptica, el NT es degradado o nuevamente almacenado en la vesícula sináptica.

Sin embargo, dado que la GSV2A se ubica en prácticamente todas las neuronas serán excitatorias o no, explicar como LVT y BVT ejercen sus acciones, no es materia sencilla. De modo simplificado, una crisis epiléptica puede entenderse como un desbalance entre la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria. Sea, por exceso de la neurotransmisión excitatoria o defecto de

Figura 1

Estructura química del levetiracetam y brivaracetam.



la inhibitoria. De esta forma, LVT y BVT afectarían ambos tipos de neurotransmisión, aunque nuestro conocimiento acerca ello es limitado. Ohno y colaboradores (7) observaron, en modelos animales de epilepsia, un incremento de GSV2A en interneuronas gabaérgicas del giro dentado, sin alteraciones en hipocampo. Sugiriendo una sobreexpresión región-específica. Más aún, GSV2A mostraría cambios temporales de expresión en neuronas glutamatérgicas (excitatorias) y gabaérgicas (inhibitorias) del hipocampo, durante la crisis epiléptica (8). Estos hallazgos, ponen de manifiesto la intrincada relación entre la densidad de expresión de GSV2A y la evolución de la crisis.

Se sugiere que LVT disminuye la liberación presináptica de NT, mediante la unión a GSV2A. De hecho, la exposición prolongada a LVT reduce la tasa de liberación de vesículas presinápticas (9). LVT reduciría la exocitosis mediada por calcio con la consecuente disminución de la neurotransmisión, siendo la excitatoria la que posee mayor sensibilidad a sus efectos (10). El mecanismo de acción del BVT sería idéntico al del LVT, con la diferencia de que ha demostrado mayor afinidad por GSV2A que éste último (11). De hecho, BVT es el primer congénere del LVT, llamados en conjunto como racetames.

BVT muestra un perfil farmacocinético favorable con una cinética lineal y predecible con una biodisponibilidad cercana al 100%. Su absorción no es afectada por las comidas, incluyendo aquellas con alto contenido graso. Se une escasamente a proteínas plasmáticas con una vida media de eliminación de aproximadamente 9 horas. Se elimina fundamentalmente por vía hepática por metabolismo hidrolítico dando un metabolito ácido. Posee una vía secundaria de metabolización, vía CYP2C19, originando un metabolito hidroxilado. Los metabolitos del BVT son farmacológicamente inactivos. BVT se excreta totalmente por orina (8 a 11% inalterado). (12). Estas características sugieren que la dosis de BVT debería ser disminuida en pacientes con falla hepática, pero no serían necesarios ajustes en pacientes con insuficiencia renal (13, 14).

En Argentina, BVT está disponible en comprimidos (25, 50 y 100mg), solución oral (10mg/ml por 300ml) y ampolla inyectable (10mg/ml por 5 ml).

En la tabla 1 se muestran las características comparativas entre LVT y BVT.

Experiencia clínica

En 2021, Lattanzi y colaboradores realizaron el estudio BRIVAFIRST (15). El mismo tuvo un diseño retrospectivo y multicéntrico, con un período de seguimiento de 12 meses sobre pacientes con epilepsia focal resistente, a los cuales se les agregó BVT a su terapia. Los desenlaces principales fueron: ausencia de crisis, respuesta de las crisis (reducción de al menos el 50% en la frecuencia de crisis) y abandono del tratamiento. Los autores tuvieron en cuenta el uso previo de LVT y el abandono previo por efectos adversos. Se incluyeron 1029 pacientes con una mediana de edad de 45 años y 47,3% de sexo masculino. Los FAE mayormente empleados por los pacientes fueron carbamazepina, ácido valproico, lacosamida, fenobarbital, lamotrigina, perampanel y benzodiazepinas. Se observó una tasa de ausencia de crisis del 22,3% en pacientes que no habían usado LVT previamente y de 7,1% en aquellos que habían empleado este FAE y habían abandonado el tratamiento por falta de eficacia. En aquellos pacientes que habían discontinuado el tratamiento por efectos adversos (con uso de LVT), la tasa de ausencia de crisis fue del 31,2%. La respuesta de estos grupos de pacientes a las crisis fue del 47,9%, 29,7% y 42,8%, respectivamente. Notablemente, 25,8% de los pacientes discontinuaron la terapia con BVT. Los efectos adversos mayormente detectados fueron: somnolencia, agitación/nerviosismo, vértigo, fatiga y cefalea. La mayoría de estos (75,4%) fueron considerados leves. La prevalencia de reacciones adversas fue superior en aquellos pacientes que no habían empleado previamente LVT.

En 2023, Roberti y colaboradores (16) llevaron a cabo el estudio COMPARE en el cual compararon la eficacia y seguridad de BVT, lacosamida, eslicarbazepina y perampanel como FAE agregado a la terapia. El diseño fue retrospectivo y multicéntrico. Se realizó entre 2018 y 2021 en instituciones italianas. Se incluyeron 960 pacientes de los cuales 52,9% eran de sexo femenino. La mediana de edad de la muestra fue de 43 años. Notablemente, en comparación con lacosamida, todos los FAE estudiamos mostraron mayor riesgo de abandono. Siendo éste significativo para los pacientes que recibieron BVT sin haber recibido LVT y perampanel. En

términos de eficacia BVT mostró *odds ratios* menores en comparación con otros FAE. Sin embargo, los autores observaron una eficacia significativamente mayor en mujeres que no habían recibido LVT previamente, en comparación con hombres de tratamiento similar. Los principales efectos adversos detectados en la rama BVT sin LVT previo fueron: irritabilidad (20,4%), somnolencia (20,4%), agitación (13,0%) y fatiga (7,4%). En la rama

BVT con LVT previo, el perfil de seguridad fue similar, aunque se observó un incremento en la agresividad del 5,6% al 14,3%.

Efectos neurocognitivos de los fármacos antiepilépticos

Aun son varios los factores que pueden afectar las

Tabla 1

Características generales comparadas del levetiracetam y brivaracetam.

Variable	Levetiracetam	Brivaracetam
Mecanismo de acción más probable	Inhibición de GSV2A	Inhibición de GSV2A (alta afinidad)
Presentaciones en Argentina	Comprimidos: 500 y 1000mg. Solución oral: 100mg/ml por 300ml. Ampolla inyectable: 100mg/ml por 5ml.	Comprimidos: 25, 50 y 100mg. Solución oral: 10mg/ml por 300ml. Ampolla inyectable: 10mg/ml por 5ml.
Perfil farmacocinético	Lineal	Lineal
Biodisponibilidad	Cercana al 100%	Cercana al 100%
Vida media	7 horas	9 horas
Unión a proteínas	Baja (10%)	Baja (17,5%)
Metabolismo	Fundamentalmente hidrolítico	Hidrolítico CYP2C19
Excreción	Urinaria (66% inalterado)	Urinaria (11% inalterado)

funciones neurocognitivas como, la atención, la memoria, lectura, entendimiento y otras, los FAE forman parte de las causas modificables. Los FAE que modifican la función gabaérgica parecerían estar mayormente asociados a estos disturbios en comparación con los FAE que afectan los canales iónicos (17). Sin embargo, no es sencillo realizar una generalización basada en mecanismos de acción, dado que varios FAE posee mecanismos de acción múltiples. Por otro lado, los niños y adolescentes serían más susceptibles que los adultos a estos efectos indeseados. En este contexto, Besag y Vasey (18) realizaron una revisión sobre los efectos neurocognitivos de los FAE. Los autores destacan que LVT no presentaría mayores alteraciones neurocogniti-

vas negativas, excepto en ciertos infantes que podrían presentar disturbios en el desarrollo motor y cognitivo con la exposición prolongada a LVT. La evidencia sobre BVT es escasa dado que es un FAE, aún, nuevo en el mercado (aprobado en 2016 por la *Food and Drugs Administration*). Sin embargo, el perfil de seguridad sería similar al de su precursor: LVT.

Notablemente, la base de datos de la Organización Mundial de la Salud, *vigiaccess*, registra 53.676 eventos adversos para el LVT y 4.690 para el BVT (19). En la tabla 2, se detallan los porcentajes de los trastornos neuropsiquiátricos mayormente asociados a estos FAE.

Tabla 2
Eventos adversos neuropsiquiátricos más frecuentes, reportados en *vigiaccess* para levetiracetam y brivaracetam.

Evento adverso	Levetiracetam (%)	Brivaracetam (%)
Somnolencia	5,3	6,1
Mareos	3,9	6,0
Agresividad	3,5	4,6
Cefalea	3,1	3,4
Irritabilidad	2,9	4,6
Ansiedad	1,9	3,4
Alteraciones en la memoria	1,4	2,4

Comentarios finales

La atención centrada en el paciente y la búsqueda de moléculas eficaces con el mejor perfil de seguridad posible, debe ser la meta de los investigadores y el personal asistencial. El surgimiento del LVT y BVT fue motivado por la falta de respuesta al tratamiento de los TE y por el perfil de seguridad de los FAE predecesores. Aún no

queda claro si estas moléculas marcan un “punto de llegada” en el abordaje de los TE, pero sí que han aportado un mecanismo de acción novedoso con un perfil de seguridad aparentemente aceptable. La experiencia venidera aportará datos sobre las diferencias entre LVT y BVT más allá de la afinidad de unión a GSV2A, dado que la evidencia revisada no sería del todo contundente en este aspecto.

Referencias bibliográficas

- 1. Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD002217. doi: 10.1002/14651858.CD002217.
- 2. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia*. 2009 Mar;50 Suppl 3:69-92. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02041.x.
- 3. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. *Epilepsia*. 2009 Mar;50 Suppl 3:93-130. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02042.x.
- 4. Berg AT. Identification of pharmaco-resistant epilepsy. *Neurol Clin*. 2009 Nov;27(4):1003-1013. doi: 10.1016/j.ncl.2009.06.001.
- 5. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012 Sep;11(9):792-802. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70153-9.
- 6. Rossi R, Arjmand S, Bærentzen SL, Gjedde A, Landau AM. Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A: Features and Functions. *Front Neurosci*. 2022 Apr 28;16:864514. doi: 10.3389/fnins.2022.864514.
- 7. Ohno Y, Ishihara S, Terada R, Kikuta M, Sofue N, Kawai Y, Serikawa T, Sasa M. Preferential increase in the hippocampal synaptic vesicle protein 2A (SV2A) by pentylene-tetrazole kindling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Dec 18;390(3):415-20. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.09.035.
- 8. Contreras-García JJ, Pichardo-Macías LA, Santana-Gómez CE, Sánchez-Huerta K, Ramírez-Hernández R, Gómez-González B, et al. Differential expression of synaptic vesicle protein 2A after status epilepticus and during epilepsy in a lithium-pilocarpine model. *Epilepsy Behav*. 2018 Nov;88:283-294. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.08.023.
- 9. Yang XF, Weisenfeld A, Rothman SM. Prolonged exposure to levetiracetam reveals a presynaptic effect on neurotransmission. *Epilepsia*. 2007 Oct;48(10):1861-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.01132.x.
- 10. Harada S, Tanaka S, Takahashi Y, Matsumura H, Shimamoto C, Nakano T, et al. Inhibition of Ca(2+)-regulated exocytosis by levetiracetam, a ligand for SV2A, in antral mucous cells of guinea pigs. *Eur J Pharmacol*. 2013 Dec 5;721(1-3):185-92. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.037.
- 11. Mumoli L, Palleria C, Gasparini S, Citroaro R, Labate A, Ferlazzo E, et al. Brivaracetam: review of its pharmacology and potential use as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Oct 19;9:5719-25. doi: 10.2147/DDDT.S81474.
- 12. Rolan P, Sargentini-Maier ML, Pigeolet E, Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Jul;66(1):71-5. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03158.x.
- 13. Sargentini-Maier ML, Sokalski A, Boulangier P, Jacobs T, Stockis A. Brivaracetam disposition in renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2012 Dec;52(12):1927-33. doi: 10.1177/0091270011431457.
- 14. Stockis A, Sargentini-Maier ML, Horsmans Y. Brivaracetam disposition in mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2013 Jun;53(6):633-41. doi: 10.1002/jcph.82.
- 15. Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, Casciato S, Chiesa V, Dainese F, et al. Adjunctive Brivaracetam in Focal Epilepsy: Real-World Evidence from the BRIVAracetam add-on First Italian network Study (BRIVA-FIRST). *CNS Drugs*. 2021 Dec;35(12):1289-1301. doi: 10.1007/s40263-021-00856-3.
- 16. Roberti R, Di Gennaro G, Anzellotti F, Arnaldi D, Belcastro V, Beretta S, et al. A real-world comparison among third-generation antiseizure medications: Results from the COMPARE study. *Epilepsia*. 2024 Feb;65(2):456-472. doi: 10.1111/epi.17843.
- 17. Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:707-18. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7.
- 18. Besag FMC, Vasey MJ. Neurocognitive Effects of Antiseizure Medications in Children and Adolescents with Epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2021 May;23(3):253-286. doi: 10.1007/s40272-021-00448-0.
- 19. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia. Disponible en: www.vigiaccess.org Búsqueda brivaracetam y levetiracetam. Consultado: 26-02-2024.